

Aus dem Medizinischen Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Rolf F. Maier
des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit KfH-Nierenzentrum für Kinder und Jugendliche am Uniklinikum
Gießen-Marburg im Mutter-Kind-Zentrum Marburg



Querschnittstudie zu Nierenfunktion und Knochenstoffwechsel bei Patienten mit hereditärer Salzverlusttubulopathie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Myra Maysarwasila Misdhayini
aus Pekanbaru, Indonesien

Marburg, 2016

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
am: 07.03.2016

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. H. Schäfer

Referent: Prof. Dr. G. Klaus

Korreferent: Prof. Dr. J. Hoyer

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	8
1.1	EINFÜHRUNG	8
1.2	SALZVERLUST-TUBULOPATHIEN	8
1.2.1	<i>Antenatales Bartter Syndrom/ Hyperprostaglandin-E-Syndrom (aBS/HPS)</i>	9
1.2.2	<i>Antenatales Bartter-Syndrom mit sensorischer Taubheit (SND)</i>	11
1.2.3	<i>Klassische Bartter Syndrome (CBS)</i>	12
1.3	THERAPIE UND PROGNOSE	13
1.4	GRUNDLAGEN DER STUDIE	14
2	ZIEL DIESER ARBEIT	16
3	PATIENTEN, METHODEN	17
3.1	PATIENTENKOLLEKTIV	17
3.2	EIN- & AUSSCHLUSSKRITERIEN	17
3.3	PATIENTENPROFIL	17
3.4	ETHIK	18
3.5	STUDIENDESIGN	18
3.6	METHODE	19
3.6.1	<i>Nierenfunktionsparameter</i>	19
3.6.1.1	Routineparameter	19
3.6.1.2	Cystatin C	19
3.6.1.3	NGAL (Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin)	19
3.6.2	<i>24-Stunden-Blutdruckmessung</i>	20
3.6.3	<i>Bioelektrische Impedanz Messung</i>	21
3.6.4	<i>Knochenstoffwechsel</i>	22
3.6.4.1	cFGF-23	23
3.6.4.2	BAP	23
3.6.4.3	TRAP5C	23
3.6.4.4	25-Hydroxyvitamin D und 1,25-dihydroxyvitamin-D	24
3.6.4.5	Sclerostin	24
3.6.4.6	Fetuin-A	24
3.6.4.7	Osteoprotegerin und sRANKL	25
3.7	VERWENDETE FORMELN	25
3.7.1	<i>Body Mass Index (BMI)</i>	25
3.7.2	<i>GFR</i>	25
3.7.3	<i>Fraktionelle Exkretion</i>	26
3.7.4	<i>Trans-Tubuläre Kaliumgradient</i>	26
3.7.5	<i>TRP und TmP/GFR</i>	27
3.7.6	<i>Cystatin C</i>	27
3.7.7	<i>24h- Blutdruckmessung</i>	27
3.7.8	<i>Bioelektrische Impedanz Messung</i>	28
3.7.9	<i>Knochenstoffwechsel</i>	28
3.8	VERWENDETE NORMWERTE	29
3.9	STATISTIK	30
4	ERGEBNISSE	31
4.1	NIERENFUNKTION	31
4.1.1	<i>24h- Sammelurin (SU)</i>	31
4.1.2	<i>Die Elektrolyte</i>	31
4.1.2.1	Natrium	31
4.1.2.2	Kalium	33
4.1.2.3	Chlorid	35
4.1.2.4	Calcium	36
4.1.2.5	Magnesium	37
4.1.2.6	Phosphat	37
4.1.3	<i>Kreatinin</i>	38
4.1.4	<i>Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)</i>	39
4.1.5	<i>Protein</i>	39
4.1.6	<i>Albumin</i>	41

4.1.7	Cystatin C.....	41
4.1.8	NGAL 1.....	41
4.1.9	Prostaglandin.....	42
4.1.10	Aldosteron	42
4.1.11	Renin	42
4.1.12	Aldostern/Renin-Quotient.....	42
4.2	24 – STUNDEN BLUTDRUCKMESSUNG	42
4.2.1	Ergebnisse gesamte Patienten (n=13).....	43
4.2.2	Patienten ohne Ramipril (n=9).....	44
4.2.3	Patienten mit Ramipril (n=2).....	44
4.2.4	Patienten mit Mitralinsuffizienz Grad I (n=2)	44
4.2.5	Dipping	45
4.2.6	Blood Pressure Load (Blutdruckbelastung).....	45
4.3	BIOIMPEDANZ MESSUNG	46
4.4	KNOCHENSTOFFWECHSEL	46
4.4.1	cFGF-23	46
4.4.2	BAP.....	47
4.4.3	TRAP5C	47
4.4.4	25-Hydroxyvitamin D und 1,25-dihydroxyvitamin-D	47
4.4.5	Sclerostin.....	47
4.4.6	Fetuin-A	48
4.4.7	Osteoprotegerin und sRANKL.....	48
4.4.8	Parathormon (PTH)	48
4.5	KORRELATIONEN	49
4.5.1	Korrelation zwischen GFR und Proteinurie	49
4.5.2	Korrelation zwischen FeNa und 24h-ABPM.....	51
4.5.3	Korrelation zwischen 24h-ABPM und BIA	54
4.5.4	Korrelation des Knochenstoffwechsels mit anderen Parameter	54
4.6	SONOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNG DER NIEREN	58
5	DISKUSSION	59
5.1	STUDIENPLANUNG UND –DURCHFÜHRUNG.....	59
5.1.1	Auswahl der Patienten.....	59
5.1.2	Probleme bei der Durchführung und Auswertung	59
5.2	NIERENFUNKTION	60
5.2.1	Serumelektrolyte.....	61
5.2.2	Urinelektrolyte.....	61
5.2.3	Kreatinin und GFR.....	64
5.2.4	Cystatin C und GFR	65
5.2.5	Protein	66
5.2.6	NGAL.....	67
5.2.7	Prostaglandin, Aldosteron, Renin und Aldosteron/Renin Quotient	67
5.3	24-STUNDEN-BLUTDRUCKMESSUNG	68
5.4	BIOELEKTRISCHE IMPEDANZANALYSE	69
5.5	KNOCHENSTOFFWECHSEL	70
6	ZUSAMMENFASSUNG	72
6.1	SUMMARY	74
7	LITERATURVERZEICHNIS.....	76
8	ANHANG.....	84
8.1	AKADEMISCHE LEHRER	84
8.2	DANKSAGUNG.....	85

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1 : Sammelurin	31
Abbildung 2 : Diurese	31
Abbildung 3 : Serumnatrium	32
Abbildung 4 : Natriumexkretion in mmol/kg/d	32
Abbildung 5 : Natriumexkretion in mmol/d	33
Abbildung 6 : Fe_{Na}	33
Abbildung 7 : Serumkalium	34
Abbildung 8 : Kaliumexkretion in mmol/d	34
Abbildung 9 : Kaliumexkretion in mmol/kg/d	34
Abbildung 10 : F_{ek}	34
Abbildung 11 : Serumchlorid	35
Abbildung 12 : Fe_{Cl}	35
Abbildung 13 : Cl-Exkretion	35
Abbildung 14 : Serumcalcium	36
Abbildung 15 : Calciumexkretion in mmol/d	36
Abbildung 16 : Calciumexkretion in mg/kg/d	36
Abbildung 17 : Ca/Krea-Ratio	36
Abbildung 18 : Serummagnesium	37
Abbildung 19 : Magnesiumexkretion in μ mol/kg/d	37
Abbildung 20 : Fe_{Mg}	37
Abbildung 21 : Serumphosphat	38
Abbildung 22 : TRP	38
Abbildung 23 : TmP/GFR	38
Abbildung 24 : Serumkreatinin	39
Abbildung 25 : GFR	39
Abbildung 26 : Proteinurie	40
Abbildung 27 : Protein/Kreatinin-Ratio	40
Abbildung 28 : Albumin/Kreatinin-Ratio	41
Abbildung 29 : Proteinurie vs GFR	50

Abbildung 30 : Proteinausscheidung.....	50
Abbildung 31 : FeNa versus SDS-sys-tag.....	51
Abbildung 32 : FeCl versus 24h MAD-SDS	53
Abbildung 33: FeNa versus 24h MAD-SDS	53
Abbildung 34 : FeCl versus 24h-MAD-SDS ohne Ausreißer	53
Abbildung 35 : FeNa versus 24h MAD-SDS ohne Ausreißer	54
Abbildung 36 : 24h-MAD versus Körperwasser	54
Abbildung 37 : 25-Vit D vs cFGF23	56
Abbildung 38 : GFR versus cFGF-23	56
Abbildung 39 : PTH versus cFGF-23.....	56
Abbildung 40 : BAP versus TRAP5C (abs.Wert).....	57
Abbildung 41 : BAP versus TRAP5C (z-Score).....	57
Abbildung 42 : Proteinurie versus FE-FetA	57
Abbildung 43 : Albuminurie versus FE-FetA	58
Abbildung 44 : Nephrokalzinose.....	58

TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1:Klassifikation der hereditären Salzverlusttubulopathien	13
Tabelle 2 : 24h-ABPM in mmHg (gesamte Patienten)	43
Tabelle 3 : 24h-ABPM SDS-Werte (gesamte Patienten)	44
Tabelle 4 : 24h-ABPM SDS-Werte (ohne Ramipril).....	44
Tabelle 5 : 24h-ABPM SDS-Werte (mit Ramipril).....	44
Tabelle 6 : 24h-ABPM SDS-Werte (mit Mitralklappeninsuffizienz)	45
Tabelle 7 : Dipping-Werte	45
Tabelle 8 : BP-Load	46
Tabelle 9 : BIA	46
Tabelle 10 : Knochenstoffwechselfparameter.....	49
Tabelle 11: 24h-ABPM und FeNa	52
Tabelle 12 : Korrelation cFGF-23 mit Vit D und GFR	55
Tabelle 13 : Korrelation BAP versus TRAP5C	55
Tabelle 14 : Korrelation Ca/Krea mit BAP und TRAP5C	55
Tabelle 15 : Korrelation Fe-Fet A mit Proteinurie und Albuminurie	55

1 EINLEITUNG

1.1 EINFÜHRUNG

Die Niere ist ein Organ, mit vielen Kontroll- und Regulationsfunktionen. Die Niere kontrolliert den Elektrolyt-, Wasser- und Säure-Basen Haushalt, damit ist eine Aufrechterhaltung der Homöostase problemlos möglich. Bei der Ausscheidung von Stoffwechselprodukten und harnpflichtigen Substanzen hat die Niere eine wesentliche Aufgabe. Verschiedene (sowohl angeborene bzw. erbliche als auch erworbene) Erkrankungen der Niere können eine Störung im Elektrolyt- und Wasserhaushalt verursachen. Zu den erblichen Erkrankungen gehört unter anderem das Bartter-Syndrom (BS), das in dieser Studie näher beschrieben wird [Karolyi et al. 1998, Köckerling et al. 1998].

1.2 SALZVERLUST-TUBULOPATHIEN

Unter Bartter-Syndrom versteht man eine autosomal-rezessive Krankheit, die in vier Typen unterteilt werden kann, die sich im Manifestationsalter und der Schwere des klinischen Bildes voneinander unterscheiden.

Eine hereditäre hypokaliämische Salzverlusttubulopathie ist ein anderer Name des Bartter-Syndroms, da dieses Syndrom besonders durch einen renalen Salzverlust mit Hypokaliämie gekennzeichnet ist. Die erste Beschreibung dieser Erkrankung stammt aus dem Jahr 1957. Die amerikanischen Pädiater Rosenbaum und Hughes berichteten über einen 2 Monate alten Säugling, der unter einer ausgeprägten Gedeihstörung, Dehydratation, sporadisch auftretender Diarrhoe, therapieresistenter hypokaliämischer Alkalose, Hyperkaliurie litt. Der Junge verstarb in extremer Dystrophie mit 7 Monaten [Rosenbaum und Hughes, 1957].

Wenige Jahre später beschrieben die Endokrinologen Frederic Bartter et al im Jahr 1962 zwei ähnliche Fälle mit hypokaliämischem Salzverlust. Außerdem beobachteten sie, dass die therapieresistente Hypokaliämie mit einer vermehrten Aldosteronbildung und einer Hypertrophie des juxtaglomerulären Apparates in der Niere einhergeht [Bartter et al. 1962].

Seitdem wurde bei einem Krankheitsbild mit hypokaliämischer Alkalose und Hyperaldosteronismus kombiniert mit Normotension vom Bartter-Syndrom gesprochen. In den folgenden Jahren wurden weitere Fälle beschrieben, die zu einer Differenzierung des Krankheitsbildes führten.

Gitelman et al. berichteten 1966 über 3 erwachsene Patienten mit intermittierenden Episoden von Muskelschwäche und Tetanie, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, jedoch ohne Polyurie. Dieses Syndrom wurde als Gitelman-Syndrom bezeichnet [Gitelman et al. 1966].

Von Fanconi et al. publizierten 2 Fälle, die zu dem bestehenden Symptomenkomplex noch eine Hyperkalziurie mit Nephrokalzinose und Osteopenie aufwiesen. Außerdem war bei diesen Kindern ein in der Schwangerschaft aufgetretenes Polyhydramnion auffällig [Fanconi et al. 1971]. 1985 beschrieb Seyberth dieses Krankheitsbild kombiniert mit Polyurie, vermehrter Prostaglandinbildung und einem lebensbedrohlichen Salzverlust [Seyberth et al. 1985].

Unterschiedliche Fälle bei Patienten mit neonataler Manifestation und schwererer klinischer Symptomatik als weitere Variante des klassischen Bartter-Syndroms wurden von verschiedenen Autoren beschrieben [Ohlsson et al., 1984; Proesmans et al., 1985; Seyberth et al. 1985].

Pathophysiologisch lassen sich die hereditären Salzverlusttubulopathien in 2 große Entitäten unterteilen: (1) die Erkrankung der Henle Schleife und (2) die Erkrankung des distalen Tubulus. Eine weitere Differenzierung gelang nach Aufklärung der genetischen Ursachen der Tubulopathien.

1.2.1 ANTENATALES BARTTER SYNDROM/ HYPERPROSTAGLANDIN-E-SYNDROM (ABS/HPS)

In dieser Studie beschäftigen wir uns ausschliesslich mit diesem Typ des Bartter Syndroms. Das antenatale Bartter-Syndrom, auch Hyperprostaglandin-E-Syndrom, im Weiteren aBS/HPS genannt, beschreibt ein potentiell lebensbedrohliches Krankheitsbild und ist charakterisiert durch eine massive isoosmolare bis hypoosmolare Polyurie, die sich bereits intrauterin manifestiert und zu Polyhydramnion und Frühgeburtslichkeit in der 24.-30. SSW führt [Fanconi et al. 1971; Seyberth et al. 1985; Deschenes et al. 1993]. Es kommt in den ersten 4-6 Lebenswochen durch exzessiven renalen Salzverlust zu einem Gewichtsverlust und zu hypokaliämischer hypochlorämischer metabolischer Alkalose. Der Volumenmangel bedingt einen hyperreninämischen, jedoch normotensiven Hyperaldosteronismus. Im weiteren Verlauf tritt regelmäßig eine Hyperkaliurie mit unterschiedlich stark ausgeprägter hypokaliämischer Alkalose auf. Außerdem ist das Krankheitsbild durch Hyperkalziurie, frühzeitige Nephrokalzinose (zumeist schon innerhalb der ersten Lebenswochen), Hyperprostaglandinämie und -urie mit rezidivierenden Phasen lebensbedrohlicher Exsikkose und Fieber gekennzeichnet. In der Folge wird bei nicht adäquater Behandlung eine ausgeprägte Dystrophie und Wachstumsretardierung beobachtet. Durch die Hypokaliämie kann es zu

Störungen der Erregungsleitungen des Herzens und nachfolgenden Herzrhythmusstörungen kommen [Jeck N et al. 2005].

Beim aBS/HPS handelt es sich um eine seltene angeborene, autosomal-rezessiv vererbte Salzverlust-Tubulopathie, die mit einer Inzidenz von 1:50.000 auftritt [Seyberth et al. 1994].

Es können diesem Krankheitsbild unterschiedliche Defekte zu Grunde liegen (Tabelle 1). Untersuchungen ergaben drei verschiedene Mutationen, die für die Ausprägung dieses Krankheitsbildes verantwortlich sind. Es sind Mutationen im $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -Kotransporter NKCC2 (Gen SLC12A1), im Kaliumkanal ROMK (Gen KCNJ1), in den Chloridkanälen ClC-Ka und ClC-Kb (Gen CLCNKA und CLCNKB) oder in deren regulatorischer β -Untereinheit Barttin (Gen BSND) [Estevez R et al. 2001; Jeck N et al. 2005; Schlingmann KP et al. 2004; Simon DB et al. 1996]. Barttin stimuliert beide Chloridkanäle (ClC-Ka und ClC-Kb). Deshalb kommt es bei einer Mutation der β -Untereinheit Barttin oder beider Chloridkanäle zusätzlich zu einer schweren Salzverlustsymptomatik inklusive Niereninsuffizienz und Auftreten von sensorer Taubheit bzw. Innenohrschwerhörigkeit [Estevez R et al. 2001; Schlingmann KP et al. 2004; Zaffanello M et al. 2006].

Die Mutationen in SLC12A1 [Simon DB et al. 1996] sind auch als Bartter-Syndrom Typ I bekannt. Sie ist lokalisiert auf Chromosom 15q15-21, enthält 24 Exone, kodiert den Furosemid-sensitiven $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -Kanal (NKCC2) und befindet sich im dicken aufsteigenden Teil der Henle Schleife (mTAL).

BS Typ II hat einen Defekt im Gen KCNJ1, das für ROMK kodiert. Es führt ebenfalls zum klinischen Bild des aBS. [Simon et al. 1996b; International Collaborative Study Group for Bartter-like Syndromes 1997; Vollmer et al. 1998]. ROMK ist ein ATP-regulierter Kaliumkanal im mTAL, der den K^+ -Gradienten, der für die Funktion von NKCC2 notwendig ist, aufrecht erhält. [Greger et al. 1985].

Für das klassische Bartter-Syndrom (cBS), auch BS Typ III genannt, sind Mutationen in CLCNKB, lokalisiert auf Chromosom 1p36, verantwortlich. Das Genprodukt von CLCNKB ist der spannungsgesteuerte basolaterale Cl^- -Kanal ClC-Kb.

BS Typ IV ist durch eine Mutation der Barttin oder beider Chloridkanäle, lokalisiert auf Chromosom 1p31, gekennzeichnet [Brennan et al. 1998].

Alle drei Mutationen führen zur verminderten NaCl-Reabsorption und darauf folgender reduzierter Wasserretention. Sekundär kommt es auch zu erhöhtem Kalzium- und Magnesiumverlust. Die Hypovolämie führt zum normotensiven hyperreninämischen Hyperaldosteronismus. Die gesteigerte Reninsynthese bedingt eine Hyperplasie des juxtaglomerulären Apparates (JGA). Durch das verminderte Extrazellulärvolumen wird die

PGE2-Synthese gesteigert. PGE2 inhibiert über den renalen EP3-Rezeptor die Adenylatcyclase. Die gesteigerte intrazelluläre cAMP wiederum hemmt ClC-Kb und führt zusätzlich zur Verschlechterung des Elektrolyttransportes.

Die schwerwiegende Symptomatik, wie das Auftreten eines Polyhydramnions mit daraus resultierender Frühgeburtlichkeit, postpartalem lebensbedrohlichen Salz- und Wasserverlust, hoher Plasmareninaktivität sowie Entwicklungsstörungen, ließen sich auf die exzessiv gesteigerte Prostaglandinsynthese zurückführen. Hiermit scheint die Prostaglandinsynthese beim aBS/HPS eine Schlüsselfunktion für die bereits genannte Symptomatik, zu haben [Köckerling A et al. 1998; Nüsing RM et al. 2004; Seyberth et al. 1987]. Aus diesem Grund wurde von Seyberth et al. im Jahr 1987 für das antenatale Bartter-Syndrom der Begriff des Hyperprostaglandin-E-Syndrom eingeführt. [Seyberth et al. 1987].

Bei zu spätem Therapiebeginn kommt es zu einer Wachstumsretardierung und Gedeihstörung. Therapeutisch steht die Volumen- und Elektrolytsubstitution, insbesondere die Behandlung der Hypokaliämie, im Vordergrund. Der Zusammenhang der gesteigerten Prostaglandinsynthese mit der Pathogenese ließ sich frühzeitig belegen, da die Gabe von Indomethacin als Cyclooxygenasehemmer zu einer Verbesserung der Symptomatik führen kann und eine bessere Überlebenschance der Patienten ermöglicht [Konrad et al. 1999; Mackie et al. 1996; Reinalter et al. 2002; Seidel et al. 1995]. Indomethacin senkt nachweislich Polyurie und Saliurese, führt die RAAS-Aktivierung zurück, vermindert die Hypercalciurie, begünstigt die körperliche Entwicklung der Kinder und verbessert das Gedeihen der Säuglinge und Kleinkinder [Ohlson et al. 1984; Proesmans et al. 1985; Seyberth et al. 1985; 1998; Reinalter et al. 2001].

1.2.2 ANTENATALES BARTTER-SYNDROM MIT SENSONEURALER TAUBHEIT (SND)

Diese Variante ähnelt in seinem Krankheitsbild sehr der antenatalen Form, ist jedoch zusätzlich durch eine Innenohrschwerhörigkeit gekennzeichnet. Zum ersten Mal wurde ein Fall in einer großen Beduinen Familie eine pränatal manifestierender hypokaliämischer Salzverlust-Tubulopathie mit Innenohrtaubheit beschrieben [Landau et al 1995]. Das Entwickeln eines chronischen Nierenversagens, das beim aBS/HPS normalerweise nicht auftritt, wurde ebenso als weiteres differentialdiagnostisches Kriterium beobachtet [Jeck et al. 2001]. Die Patienten sprechen schlecht auf eine Behandlung mit Indomethacin an, was für einen schweren Verlauf der Krankheit spricht. Die Pathophysiologie und Genetik wurde bereits oben erwähnt.

1.2.3 KLASSISCHE BARTTER SYNDROME(CBS)

Das Manifestationsalter bei CBS ist das Säuglings- oder frühe Kindesalter. Patienten mit CBS entwickeln innerhalb der ersten Lebensjahre eine Polyurie, Polydipsie, rezidivierendes Erbrechen und tendieren zu Exsikkose. Klinisch auffällig sind die Patienten außerdem durch eine ausgeprägte Gedeihstörung, akute Elektrolytentgleisung, insbesondere Hypokaliämie und Hyponatriämie. Serummagnesium ist normal oder erniedrigt, eine Hyperkalziurie fehlt und die Nephrokalzinose wird nur in Ausnahmen beobachtet. Teilweise können ab der späten Kindheit Müdigkeit, Muskelschwäche, Krämpfe und rezidivierende carpopedale Spasmen beobachtet werden. Aber im Vergleich zur aBS/HPE verläuft das Krankheitsbild insgesamt milder.

Normalerweise wird klinisch die Diagnose gestellt, wenn die charakteristischen Befunde für das Gitelman-Syndrom (Hypomagnesiämie, Hypokalziurie) und das aBS/HPE (Polyhydramnion/Isosthenurie/Nephrokalzinose) nicht erhoben werden können. Ursächlich ist eine Mutation im renalen Chlorid-Kanal ClC-Kb des distalen Tubulus. Näheres wurde bereits oben beschrieben.

Übersicht die Klassifikation der hereditären Salzverlusttubulopathien ist in der Tabelle 1 zu sehen.

Klassifikation	Gen/ Chromosom	Genprodukt/ Transporter	Lokalisation	Funktion
BS Typ I (Furosemid-SLT) aBS/HPS	SLC12A1 15q15-21	NKCC2	TAL	Na ⁺ -Cl ⁻ - Wiederaufnahme
BS Typ II (Furosemid-SLT) aBS/HPS	KCNJ1 11q24-25	ROMK	TAL	K ⁺ - Recycling in Tubuluszelle
			CCD	renale Ausscheidung von K ⁺
BS Typ III (Furosemid-Thiazid- SLT) kBS	CLCNKB 1p36	ClC-Kb	TAL	Cl ⁻ -Wiederaufnahme
			DCT	Cl ⁻ -Wiederaufnahme

BS Typ IV (Furosemid-SLT) aBS/HPS+SND	BSND	Barttin	tAL TAL DCT	ß-UE (ClC-Ka) ß-UE (ClC-Kb)
	lp31			
	CLCNKA	ClC-Ka	tAL	Cl-Wiederaufnahme
	CLCNKB lp36	ClC-Kb	TAL DCT	Cl-Wiederaufnahme
GS (Thiazid-SLT)	SLC12A3 16q13	NCCT	DCT	Na ⁺ -Cl ⁻ - Wiederaufnahme

Tabelle 1: Klassifikation der hereditären Salzverlusttubulopathien

aBS/HPS → *antenatales Bartter-Syndrom/Hyperprostaglandin-E-Syndrom* ; *SND* → *sensorineural deafness* ; *kBS* → *klassisches Bartter-Syndrom* ; *GS* → *Gitelman-Syndrom* ; *TAL* → *thick ascending limb of Henle's loop* (*dicker ascendierender Schenkel der Henle'schen Schleife*) ; *tAL* → *thin ascending limb of Henle's loop* (*dünner ascendierender Schenkel der Henle'schen Schleife*) ; *DCT* → *distal convoluted tubule* (*distaler Tubulus*)

1.3 THERAPIE UND PROGNOSE

Bei der Beschreibung des antenatalen Bartter-Syndroms/Hyperprostaglandin E-Syndroms wurde bereits die Therapie erwähnt. Es gibt keine kausale Therapie für diese Krankheit, deshalb ist eine rasche Bekämpfung der Symptomatik erforderlich, um lebensbedrohliche Komplikationen zu beseitigen.

Eine ausreichende Salz- und Flüssigkeitszufuhr ist notwendig bei allen Formen des Bartter-Syndroms, die manchmal auch parenteral erfolgen muss. Da vor allem das antenatale Bartter-Syndrom mit einer gesteigerter Prostaglandinsynthese assoziiert ist, ist die Therapie mit einem COX-Inhibitor angezeigt. Indomethacin als Cyclooxygenasehemmer zählt als besonders gut geeignetes Präparat, da Indomethacin nicht nur weniger gastrointestinale Nebenwirkungen als andere NSAIDS hat, sondern auch den Hyperprostaglandin-E-Spiegel besser senken kann [Seyberth et al. 1994].

Die wichtigen Nebenwirkungen dieser Therapie sind vorübergehender Haarausfall, verspätete Diagnose von Infektionskrankheiten durch das ausbleibende Fieber und eine verzögerte Heilung von Knochenbrüchen [Seyberth et al. 1994]. Zusätzlich muss der Kaliumspiegel im Plasma kontrolliert und im Fall einer Hypokaliämie entsprechend Kalium substituiert werden.

Eine Therapie mit Magnesiumpräparaten beim Gitelman-Syndrom ist erforderlich, um die Hypomagnesiämie zu beseitigen [Köckerling et al. 1998].

Die Langzeitbehandlung wird bis jetzt nach unserer Erfahrung in aller Regel gut toleriert, und nach mehr als 12 Jahre Indomethacinbehandlung wurden keine Medikamenten-induzierten histologischen Schäden in einer Biopsiestudie festgestellt. Allerdings wurde anhand einer Studie aus dem Jahr 2001 eine Nierenschädigung bei aBS/HPS-Patienten beschrieben, die histologisch mit der Low-Sodium Low-Potassium-Nephropathie vereinbar war [Reinalter et al. 2001].

Die Prognose des aBS/HPS ist vom Grad der Frühgeburtlichkeit, der Optimierung der perinatalen Therapie abhängig [Köckerling et al. 1998]. Die beschriebenen Fälle von psychomotorischer Retardierung sind wahrscheinlich auf postpartale Probleme bei Entgleisungen des Wasser- und Salzhaushaltes sowie auf allgemeine Probleme der Frühgeburtlichkeit zurückzuführen [Schwartz et al. 1996; Seidel et al. 1995; Seyberth et al. 1998]. Eine frühzeitige und konsequente Behandlung ermöglicht eine gute Prognose. Dies gilt auch für das klassische Bartter-Syndrom und das Gitelman-Syndrom.

1.4 GRUNDLAGEN DER STUDIE

Patienten mit antenatalem BS Typ I-III entwickeln im Gegensatz zu Typ IV keine progrediente Niereninsuffizienz bis ins junge Erwachsenenalter. Es wurden bis jetzt noch keine längeren Beobachtungen beschrieben. Klinische Beobachtungen im Patientengut der Universitätskinderklinik Marburg zeigen im langfristigen Verlauf im späten Adoleszenten- und jungen Erwachsenenalter eine neu aufgetretene Mikroalbuminurie bzw. Proteinurie. Dabei wurde das Auftreten einer Proteinurie als Zeichen einer Nierenschädigung gewertet. Eine Nierenschädigung kann ausgelöst werden durch den renalen Salzverlust (Low-Sodium Low Potassium Nephropathie) [Reinalter et al. 2001], durch eine Nephrocalcinose, oder die langfristig bestehende Stimulation des Renin-Aldosteronsystems oder als toxische Wirkung der Medikation. Bei chronischer Niereninsuffizienz sind zumindest durch die Angiotensin II vermittelten Wirkungen an einer Beschleunigung des Funktionsverlustes wesentlich beteiligt [Su Irene H et al. 2000].

In dieser Arbeit soll die Nierenfunktion (glomeruläre und tubuläre Funktion), insbesondere die Proteinurie bei aBS/HPS untersucht werden. Als gegenüber dem Kreatinin und Cystatin C potentiell sensitiveren Markern für eine Nierenschädigung wird die Konzentration von Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) gemessen.

Bei aBS/HPS-Patienten wurden in einer retrospektiven Studie im Vergleich zur Normalbevölkerung leicht erhöhte Blutdruckwerte festgestellt [Kömhoff et al. 2006]. Aufgrund ihres kontinuierlichen Salzverlusts war diese Aussage überraschend. Die Ursache war ungeklärt. Da eine arterielle Hypertonie im Kindesalter einerseits am häufigsten renal bedingt ist, andererseits einen wesentlichen kardiovaskulären Risikofaktor darstellt, soll der Blutdruck bei aBS/HPS-Patienten mittels einer 24h-ABPM erfasst werden.

Die Salzverlusterkrankung führt auch zu einer erhöhten Urinausscheidung. Als Folge hiervon wird vermutet, dass der Wassergehalt des Körpers leicht vermindert ist. Dies kann durch eine Bioelektrische Impedanzanalyse untersucht werden. Hierzu wird mittels zweier Elektroden am Handgelenk bzw. Fußgelenk der elektrische Widerstand gemessen.

Eine ausgeprägte Hypercalciurie sowie eine veränderte Kortikalis im Handröntgenbild (unveröffentlichte eigene Beobachtung) weisen besonders die Patienten mit BS I, II, IV auf. Deshalb sollen nicht nur die Nephrocalcinose sondern auch biochemische Parameter des Knochenstoffwechsels (FGF-23, Fetuin-A, Osteoprotegerin, sRANKL, 25-Hydroxyvitamin D, 1,25-Dihydroxyvitamin D, PTH) untersucht werden. Im Rahmen der Studie erfolgt eine Zusammenarbeit mit Fr. Dr. rer. nat. Fischer, Universitätskinderklinik Rostock. Die Parameter des Knochenstoffwechsels werden nach Rostock zur Untersuchung und Bestimmung verschickt.

2 ZIEL DIESER ARBEIT

Ziele dieser Arbeit sind :

1. erstens die Nierenfunktion zu untersuchen (die glomeruläre und tubuläre Funktion), besonders interessiert die Proteinurie bei Patienten mit hereditärer Salzverlusttubulopathie.
2. Zweitens wollen wir überprüfen, ob bei Patienten mit Henlescher Schleifen-Erkrankung erhöhte Blutdruckwerte im Vergleich zur Normalbevölkerung auftreten, wie das bereits in einer retrospektiven Studie festgestellt wurde.
3. Drittens gehen wir der Frage nach, ob die Patienten einen verminderten Wassergehalt im Körper im Vergleich zur Normalbevölkerung haben, da die Salzverlusterkrankung zu einer erhöhten Urinausscheidung führt.
4. Viertens ist die Veränderung des Knochenstoffwechsels bei den Patienten mit antenatalem Bartter Syndrom im Blickwinkel dieser Studie, da eine chronische Niereninsuffizienz sehr häufig von Störungen der Herzfunktion sowie des Gefäß- und Skelettsystems begleitet wird. Diese Tatsache spiegelt sich in der neuen Krankheitsnomenklatur CKD-MBD (engl.: chronic kidney disease – mineral bone disorder, Knochen- und Mineralstoffwechselstörung des chronisch Nierenkranken) wider.

3 PATIENTEN, METHODEN

3.1 PATIENTENKOLLEKTIV

Die zu erwartende Patientenzahl für diese Studie sind ca. 10 – 20 Patienten. Die schließlich erreichte Patientenzahl beläuft sich auf 14 Patienten von ca. 20 Patienten, zu denen wir Kontakt aufgenommen hatten. Der Zeitraum der Patientengewinnung erfolgte von Dezember 2009 bis Mai 2011. Eine Nacht zur stationären Aufnahme war im Rahmen dieser Studie notwendig. Während der geplanten jährlichen stationären Kontrolle konnten die Patienten gleichzeitig an unsere Studie teilnehmen.

3.2 EIN- & AUSSCHLUSSKRITERIEN

Die folgenden Ein – und Ausschlusskriterien wurden angewandt :

- 1) Einschlusskriterien :
 - a) Patienten, die über 16 Jahre alt sind
 - b) Molekulargenetisch gesicherte oder klinisch eindeutig definierte hereditäre Salzverlusttubulopathie (Bartter – Syndrom Typ I – IV)
- 2) Ausschlusskriterien :
 - a) Schwere Leberfunktionsstörungen (unsere Definition: Erhöhung der Leberenzymen über 3x der Normobergrenze.)
 - b) Patienten, die unter 16 Jahre alt sind
 - c) Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA II oder grösser entsprechend der Klassifikation der NYHA (New York Heart Association)
 - d) Fehlen der Einwilligung

Eine starke ausgeprägte Herzinsuffizienz oder Leberfunktionsstörung beeinflusst Nierenfunktion und Blutdruck, und damit könnte es zur falschen Aussage kommen.

3.3 PATIENTENPROFIL

Unter Beachtung dieser Kriterien musste von ursprünglich 14 erfassten Patienten 1 Patient aus der Studie ausgeschlossen werden. Unter den insgesamt 13 Patienten mit molekulargenetisch gesicherter hereditärer Salzverlusttubulopathie fanden sich 6 Patienten mit NKCC2-Defekt, 3 Patienten mit ROMK-Defekt und 4 Patienten mit CLC-KB-Defekt. Das Alter schwankte zwischen 16 und 29 Jahren. Damit ergab sich ein Altersmittelwert von 21,31 Jahre. Es sind

insgesamt 7 weibliche Patienten und 6 männliche Patienten. Alle Patienten wurden kontinuierlich mit COX-Inhibitor seit Geburt behandelt.

3.4 ETHIK

Im Mai 2009 wurde das Studienkonzept der Ethikkommission der Philipps-Universität Marburg vorgelegt und nach zwei Mal Verbesserung im Oktober 2009 durch diese bewilligt (Aktenzeichen 82-09).

Die Patienten und/oder deren Eltern wurden zunächst mündlich per Telefon über diese Studie informiert. Wenn sie Interesse an dieser Studie zeigten, wurde die schriftliche Information mit der Einverständiserklärung, die dem Alter angepasst war, zugesandt. Ein wichtiger Hinweis für die Patienten war, dass ihre Daten für die Studie anonymisiert verarbeitet werden und sie jeder Zeit die Möglichkeit haben, von der Studie ohne Nennung von Gründen zurückzutreten. Es besteht keinen Nachteil für die Nichtteilnehmer, die medizinische Behandlung wird wie üblich mit dem behandelnden Arzt abgesprochen und weitergeführt. Es waren insgesamt 14 Patienten, die uns positive Rückmeldung gegeben haben. Der Termin für stationäre Aufenthalt wurde mit der Patienten vereinbart.

3.5 STUDIEDESIGN

Bei dieser Studie handelt es sich um einen reinen Wissensversuch. Es werden in einer Querschnittsuntersuchung die benötigte Daten zur Nierenfunktion und Krankheitsverlauf im Rahmen der Routinevorstellungen erhoben und ausgewertet. Die Beurteilung der gewonnen Daten erfolgt anhand der verwendeten alters- und geschlechtsspezifischen Normwerte. Als Zeichen einer verschlechterten Nierenfunktion zählt vor allem in dieser Studie die aufgetretene Proteinurie. Es wird auch untersucht, ob arterielle Hypertonie, Knochenstoffwechselerkrankung, und ein verminderter Wassergehalt im Körper als mögliche Begleiterkrankung im Verlauf erscheinen möglich sind.

3.6 METHODE

3.6.1 NIERENFUNKTIONSPARAMETER

3.6.1.1 ROUTINEPARAMETER

Bei der Versorgung von Patienten mit hereditärer Salzverlusttubulopathie entsprechen folgende Routinemassnahmen dem Standard bei Tubulopathien :

Elektrolyte, Nierenfunktionswerte, Leberwerte, Lipidstoffwechsel, Endokrinologie (Parathormon, Renin, Aldosteron, Prostanoidausscheidung), Eisenstoffwechselparameter, Osmolalität in Plasma und Urin, rotes und weißes Blutbild, Thrombozyten, Elektrolyt-, Kreatinin- und Proteinausscheidung im 24h-Sammelurin. Zur Beurteilung der sonomorphometrischen Veränderungen wie Nephrocalcinose oder corticomedullärer Differenzierung wird die Sonographie routinemäßig eingesetzt. Andere Routinediagnostikverfahren (linke Handröntgen, Echokardiographie und EKG) gehörten auch zu dieser Studie.

3.6.1.2 CYSTATIN C

Seit einiger Zeit ist das Cystatin C als zuverlässiger Parameter zur Überwachung der Nierernfunktion und Ermittlung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) bekannt. Cystatin C wird als kleines Protein (Protease-Inhibitor) komplett glomerulär filtriert, tubulär reabsorbiert und katabolisiert. Somit hängt die Blutkonzentration ausschließlich von der glomerulären Filtrationsleistung der Niere ab, was das Cystatin C zu einem guten Marker für die Bestimmung der GFR macht. Selbst bei einer Störung der Tubulusfunktion kommt es nicht zu einem Wiedereintritt von Cystatin C in die Blutzirkulation. Die Bestimmung des Cystatin C erfolgte durch EDTA-Blut in dem Zentrallabor des Universitätsklinikums Marburg.

3.6.1.3 NGAL (NEUTROPHIL GELATINASE ASSOCIATED LIPOCALIN)

Die Messung der Urinmarker NGAL hat im Vergleich zu dem Serumkreatinin eine höhere Sensitivitätsrate bei akuter Nierenschädigung im Erwachsenenbereich gezeigt. Es zeigte sich auch eine gute Kältesensibilität [Vaidya et al. 2008]. Außerdem ist NGAL im Gegensatz zum Kreatinin ein zeitnaher Indikator für eine akute Nierenschädigung. Zeitfenster für NGAL dauert ca. 2h, während für Kreatinin ca. 24-48h. Für die Bestimmung der Urinmarker NGAL wurden die fertig vorbereiteten Proben ins Labor Limbach in Heidelberg versendet. Die Vorbereitung wurde anhand des Standard-Protokolls der Hersteller der Kits verwendet. Die

Bestimmung erfolgte im zentrifugiertem Spontanurin (2300/min, 10 Minuten, 4°C). Der Urin-Überstand wurde in 1,8 ml Reagenzröhrchen pippetiert und sofort bei einer Temperatur von -80°C zwischengelagert. Es wurden insgesamt 14 Proben nach Heidelberg versendet.

Der verwendete Referenzbereich laut Labor Limbach beträgt <85 µg/g Krea.

3.6.2 24-STUNDEN-BLUTDRUCKMESSUNG

Die Blutdruckmessung ist eine einfache und risikolose Untersuchung, durch die der Arzt Informationen über die Herz- und Kreislauffunktion erhält. Eine 24-Stunden-Blutdruckmessung ist eine Form der automatischen Blutdruckmessung. Bei der 24-Stunden-Blutdruckmessung handelt es sich um eine diagnostische Methode, bei der der Blutdruck über einen Tag und eine Nacht in regelmäßigen Abständen (in dieser Studie wurde ein Intervall von tagsüber alle 15 Minuten und nachts alle 30 Minuten festgelegt) gemessen wird. Zur Durchführung der 24-Stunden-Blutdruckmessung wurde dem Patienten eine Blutdruckmanschette an den nicht dominanten Oberarm angebracht und in Herzhöhe über der Arteria brachialis platziert. Die geeignete Manschette wurde anhand des Oberarmumfangs ausgewählt, um eine Fehlinterpretation zu vermeiden.

Die Patienten erhalten ein Protokoll, um ihre Aktivitäten aufzuschreiben. Es ist wichtig für die Auswertung, da ein enger Zusammenhang zwischen anstrengenden Aktivitäten und veränderten Blutdruckwerten besteht. Die 24-Stunden-Blutdruckmessung liefert uns eine gute Aussage für den Tag-Nacht-Rhythmus. Es verhindert auch das „white coat syndrom“ bei Kindern. Unter „white coat Hypertonie“, oder auch Praxishypertonie genannt, versteht man erhöhte Blutdruckwerte in der Gelegenheitsblutdruckmessung bei unauffälligem 24-Stunden-Blutdruckprofil [Hornsby et al. 1991, Sorof et al. 2001].

Die Ergebnisse werden von vielen äußeren Bedingungen beeinflusst, entscheidend ist die Wahl der zeitlichen Grenzen für den Tages- und Nachtzeitraum, da diese die entsprechenden Mittelwerte stark beeinflussen können [Diaz et al. 2007]. Es ist auch wichtig zu erwähnen, dass Höhe und Normbereich des Blutdrucks bei Kindern nicht normalverteilt sind, da sie nicht allein vom Alter, sondern von verschiedenen anthropometrischen Faktoren (insbesondere Körpergröße und Gewicht) abhängen. Nach langer Zeit wegen fehlender Normwerte konnte man nun eine korrekte Auswertung der angelegten 24-Stunden-Blutdruckmessung ausdrücken. Weil die Blutdruckwerte in von den oben genannten Faktoren unabhängigen normalverteilten SDS-Werten (Standard Deviation Scores) ausgedrückt werden konnten. Erst dies machte eine Auswertung möglich [Wühl et al. 2002].

Da in dieser Studie die meisten Patienten schon im Erwachsenenalter sind, gelten für die erwachsene Patienten natürlich andere Normgrenze. Laut Spacelabs definiert man eine arterielle Hypertonie, wenn Blutdruckwerte folgende Normwerte übersteigen :

- Tagsüber normal bis 130/80 mmHg
- Nachts normal bis 120/80 mmHg
- 24-Stunden normal bis 130/80 mmHg

Es wurde für alle Patienten eine Messung nach LMS-Methode bezüglich ihre Körpergröße [Wühl *et al.* 2002] durchgeführt. Damit können die erhaltene Blutdruckwerte unabhängig von Alter, Größe und Gewicht ausgewertet werden. Diese Methode basiert auf den drei Parametern L (Box-cox-power-Transformation), M (Median) und S (Variationskoeffizient) und ermöglicht bei nicht-normalverteilten Werten die Berechnung von Standard-Deviation-Scores. Die Formel ist unter verwendete Formeln beschrieben.

3.6.3 BIOELEKTRISCHE IMPEDANZ MESSUNG

Die hereditäre Salzverlusttubulopathie führt zu einer erhöhten Urinausscheidung. Als Folge hiervon wird vermutet, dass der Wassergehalt des Körpers leicht vermindert ist. Mittels der bioelektrischen Impedanzanalyse kann diese Vermutung nachgewiesen werden. Die Messung und Auswertung erfolgt mittels einen monofrequenten 50.kHz-B.I.A.S. Impedanzmessgerätes (Nutrigard 0,8 mA) mit zugehöriger Software Nutripuls. Hierzu wird mittels zweier Elektroden am Handgelenk und Fußgelenk in liegender Position mit leicht abgespreizten Armen und Beinen die bioelektrische Impedanz bei einer Frequenz von 50kHz gemessen. Die Impedanz eines biologischen Leiters setzt sich aus der Resistance (R) und der Reactance (Xc) zusammen. Folgende Parameter werden erfasst: R, Xc, Phasenwinkel alpha. Unter Verwendung dieser 3 Parameter kann durch validierte Formeln die Körperzusammensetzung berechnet werden [Kyle *et al.* 2004]. Die Software des Nutripuls hat zwei verschiedene Gruppen, Idealwerte und Normalwerte. Die benutzten Werte in dieser Studie sind die Normalwerte.

Die erhaltenen Werte wurden nach Formel 12 (siehe Kapitel „verwendete Formel“) berechnet, um ein z-Score auszuwerten. Die statistisch beschriebene Studie der Nutrigard-Firma untergruppiert die Mittelwerte und Standardabweichung grob nach BMI für Erwachsenenalter (ab 18 Jahren) und es sind auch geeignete Mittelwerte und Standardabweichungen für Kinder und Jugendlichen vorhanden. Aufgrund fehlender Mittelwerte und Standardabweichungen für Kinder und Jugendliche konnten einige Parameter (BCM, ECM/BCM-Index, %-Zellanteil) nur

für Befunde im Erwachsenenalter nach BMI ausgewertet werden. Es lassen sich mittels z-Score leicht die erhaltenen Werte mit der Normbevölkerung vergleichen.

Die ausgewertete Werte für diese Studie waren :

- Körperwasser (l)
- Magermasser (kg)
- Körperfett (kg)
- Körperfett (%)
- Body Cell Mass (kg) *nur für Erwachsenen*
- ECM/BCM-Index *nur für Erwachsenen*
- % Zellanteil *nur für Erwachsenen*

3.6.4 KNOCHENSTOFFWECHSEL

Für diese Studie sollten folgende biochemischen Parameter des Knochenstoffwechsels (FGF-23, Fetuin-A, BAP, TRAP, Osteoprotegerin, sRANKL, 25-Hydroxyvitamin D, 1,25-Dihydroxyvitamin D, PTH) untersucht werden. Im Zentrallabor des Universitätsklinikum Marburg wurden nur die letzten drei Parameter (25-Hydroxyvitamin D, 1,25-Dihydroxyvitamin D, PTH) bestimmt. Die Bestimmung der anderen Parameter wurden in Zusammenarbeit mit Fr. Dr. rer. nat. Fischer in der Universitätskinderklinik Rostock durchgeführt. Die kürzlich publizierte Studie von Fr. Dr. Fischer ermöglichte die standardisierten Werte zu bestimmen [Fischer et al. 2011].

Die Vorbereitung für die Bestimmung des Knochenstoffwechsels erfolgte im Prostaglandin Labor der Universitätskinderklinik Marburg.

Das folgende Probenmaterial war erforderlich :

- EDTA-Plasma (2,5 ml nach Entnahme abzentrifugiert und aliquotiert eingefroren)
- Serum (2,5 ml nach Abnahme gerinnen lassen, zentrifugieren, aliquotieren und einfrieren)
- Aliquots des korrespondierenden Sammelurins (ohne Zusätze) einfrieren.

Es wurden ca.10 Aliquots (ein Aliquot enthielt ca.0,2 ml) pro Material pipettiert und wurde sofort bei -80°C eingefroren und zwischenverlagert. Urin wurde analog behandelt. Alle Materialien wurden auf Trockeneis versendet. Es wurden Proben von insgesamt 13 Patienten verschickt, wobei die Auswertung aufgrund fehlenden Einschlusskriterien nur von 12 Patienten erfolgte.

3.6.4.1 cFGF-23

Der Fibroblast Growth Factor 23 (FGF-23) ist ein zirkulierendes, phosphaturisches Hormon. Die phosphaturische Wirkung wird wahrscheinlich im Wesentlichen über eine Hemmung des Natrium / Phosphat-Cotransporters (IIa) in den proximalen Tubuluszellen der Niere vermittelt. Die Bestimmung von FGF-23 im Serum könnte als wichtiges diagnostisches Hilfsmittel bei der Laborauswertung von Patienten mit einer Vielzahl von verschiedenen hypophosphatämischen Störungen (z.B. Niereninsuffizienz) eine Rolle spielen. Die Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz weisen signifikant höhere FGF-23-Werte auf als Nierengesunde [Larsson T *et.al* 2003; Gutierrez OM *et al.* 2008]. In der Studie von Ix JH *et al.* konnte gezeigt werden, dass eine Abnahme der Nierenfunktion bereits früh mit erhöhten FGF-23 Werten verbunden ist [Ix JH *et al.* 2010]. Erhöhte FGF-23 Spiegel im Blut sind bei Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalitätsrate assoziiert [Gutierrez OM *et al.* 2008; Jean G *et al.* 2009; Seiler S *et al.* 2010]. Es gibt eine signifikante Korrelation von cFGF-23 mit dem Alter [Fischer *et al.* 2011]. Die Bestimmung der Knochenstoffwechselfparameter erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. Fischer in Rostock und anhand ihrer Studie wurde ein z-Score (Formel wurde in der Methode beschrieben) für die Beurteilung des Parameters im Vergleich zur Normalbevölkerung berechnet. Die Bestimmung dieses Parameters erfolgte leider aufgrund mangelnder Proben nur bei 12 Patienten.

3.6.4.2 BAP

BAP, die knochenspezifische alkalische Phosphatase, ist ein osteoblastisches Enzym, das bei der Knochenbildung mitwirkt. Diese knochenspezifische Alkalische Phosphatase ist indiziert in der Diagnostik bei metabolischen Knochenerkrankungen wie Osteoporose, M.Paget und renaler Osteodystrophie [Ross PD *et al.* 1998]. Anhand der Studie von Fischer *et al.* 2011 wurde eine Abhängigkeit zwischen BAP-Werten mit dem Alter und Geschlecht gezeigt [Fischer *et al.* 2011]. Genauso wie bei cFGF-23 wurde bei BAP ein z-Score berechnet. Auch hier gab es das selbe Problem, und zwar aufgrund mangelnden Proben erfolgte die Berechnung nur bei 12 statt 13 Patienten.

3.6.4.3 TRAP5C

TRAP5b gilt als wichtigster Marker für die Knochenresorptionsrate bei Patienten mit Nierenversagen. Im Vergleich wie z.B. BAP, oder Osteocalcin kumuliert TRAP5b nicht im Blut, sondern wird TRAP5b während der Zirkulation rasch inaktiviert und vor der Ausscheidung

aus dem Blutkreislauf über die Leber in Fragmente abgebaut. Daher hat die Nierendysfunktion keine Auswirkung auf enzymatisch aktive intakte TRAP5b-Konzentrationen und somit ergibt sich keine Fehlinterpretation der Knochenmarker-Ergebnisse [Yamada S et al. 2008]. Wie BAP war TRAP5b auch von den Alter und Geschlecht abhängig [Fischer et al. 2011].

3.6.4.4 25-HYDROXYVITAMIN D UND 1,25-DIHYDROXYVITAMIN-D

25-OH-Vitamin D hat eine geringe biologische Aktivität, liegt aber mit der höchsten Konzentration von allen Vitamin D-Metaboliten in der Zirkulation vor. Aufgrund seiner hohen Affinität zum Bindungsprotein (DBP) stellt es die Speicherform des Vitamin D dar. Daher ist die Serumkonzentration von 25-OH-Vitamin D der beste Indikator für die Vitamin-D-Versorgung. 25-OH-Vitamin D wird in der Niere weiter zum 1,25-Dihydroxyvitamin-D metabolisiert, welches der biologisch aktivste Vitamin-D-Metabolit ist und die Funktion eines Hormons hat (D-Hormon). Aufgrund zu geringer Probenmenge konnte die Bestimmung nur bei zehn Patienten erfolgreich durchgeführt werden.

3.6.4.5 SCLEROSTIN

Sclerostin ist ein Protein, das im menschlichen Körper von der SOST-Genregion (17q12-21) kodiert wird. Die höchsten Sclerostin-Expressionsraten wurden im adulten Organismus bei hypertrophen Chondrozyten und Osteozyten beobachtet. Sclerostin bindet an den Wnt Corezeptor LRP5/6 und blockiert so die Wnt Signalkaskade. Damit reguliert es die Osteoblastenfunktion im Sinne einer verminderten Knochenformationsrate und fördert gleichzeitig die Apoptose von Osteoblasten. Außerdem unterbindet Sclerostin die Wirkung von BMP (bone morphogenetic protein), z.B. auf die Differenzierung von Osteoblasten, während direkte Wirkmechanismen von BMP nicht beeinflusst werden [Li et al. 2005; Semenov et al. 2005; van Bezooujen et al. 2004]. Anhand der Rostock-Studie war keine Abhängigkeit von Geschlecht und Alter für die Bestimmung des Sclerostin zu sehen [Fischer et al. 2011].

3.6.4.6 FETUIN-A

Fetuin-A wird in der Leber gebildet und in die Blutbahn sezerniert. Serum Fetuin-A (α 2- Heremans-Schmidt glycoprotein) ist seit langem als eine negative akute Phase-Reaktion bekannt [Lebreton et al. 1979]. Fetuin-A hemmt die ektopische Kalzifikation im Blutkreislauf, was eine häufige Komplikation bei degenerativen Krankheiten darstellt [Schafer et al. 2003]. Es gibt mehrere Studien über den Zusammenhang zwischen niedrigem Fetuin-A Gehalt mit

höherer kardiovaskulärer Mortalität bei chronischem Nierenversagen, Leberkrebs und Leberzirrhosepatienten unter Langzeitdialyse [Ketteler et al. 2003; Schroff et al. 2008]. Auf der anderen Seite weisen Patienten mit hohen Fetuin-A Werten ein erhöhtes Diabetes Mellitus-, metabolisches Syndrom- und kardiovaskuläres Erkrankungsrisiko, vor allem Schlaganfall und Myokardinfarkt, auf [Ix et al. 2006; Weikert et al. 2008; Stefan et al. 2008]. Die festgelegten Normwerte im Serum-Fetuin-A unterscheiden sich nicht bezüglich des Alters [Fischer et al. 2009]. Es gilt der gleiche Referenzbereich sowohl für Kinder und Jugendliche als auch die Erwachsene.

3.6.4.7 OSTEOPROTEGERIN UND sRANKL

Osteoprotegerin (OPG) ist ein Glykoprotein mit inhibitorischer Wirkung auf Osteoklasten. Aus diesem Grund ist OPG essentiell für den Knochenaufbau. OPG gehört zur TNF-Rezeptor Familie und inhibiert die Bindung von RANK zu RANKL und somit auch die Verstärkung, Verbreitung und Aktivierung von Osteoklasten. Veränderungen im Gleichgewicht des sRANKL/RANK/OPG Systems führen zu starken Störungen beim Knochenwiederaufbau [Furuya et al. 2001; Lipton et al. 2002; Martin 2002].

3.7 VERWENDETE FORMELN

3.7.1 BODY MASS INDEX (BMI)

$$BMI \left[\frac{kg}{m^2} \right] = \frac{Gewicht[kg]}{Körpergröße^2[m^2]}$$

Formel 1

3.7.2 GFR

Die Berechnung der glomeruläre Filtrationsrate (GFR) erfolgte unter Anwendung der Schwartz-Formel für Kinder und Jugendliche bis zum Alter 17 von Jahren [Schwartz et al. 2009].

$$GFR \left[ml / min / 1,73m^2 \right] = 0,413 \times \left(\frac{Ht}{Scr} \right)$$

Formel 2

Ht = Größe in cm und Scr = Plasmakreatinin in mg/dl. Und 0,412 als konstante Faktor.

Für Erwachsenenalter wurde die GFR-Formel nach Levey bestimmen [Levey et al. 1999, 2000].

$$GFR[ml / min / 1,73m^2] = 186 \times \left(\frac{Krea(s)}{0,95} \right)^{-1,154} \times Alter^{-0,203}$$

Formel 3

Für Frauen multipliziert man mit Faktor 0,742 [Levey et al. 2005]:

$$GFR[ml / min / 1,73m^2] = 186 \times \left(\frac{Krea(s)}{0,95} \right)^{-1,154} \times Alter^{-0,203} \times 0,742$$

Formel 4

3.7.3 FRAKTIONELLE EXKRETION

Zur Berechnung der fraktionellen Exkretion von Natrium (FE_{Na}), Kalium (FE_K), Chlorid (FE_{Cl}), Magnesium (FE_{Mg}) und Fetuin-A (FE_{Fet-A}) wurde folgende Formel verwendet (am Beispiel der FE_{Na}):

$$FE_{Na}[\%] = \frac{U_{Na} \times P_{Krea}}{P_{Na} \times U_{Krea}} \times 100$$

Formel 5

U_{Na} = Natrium im Urin (mmol/l), P_{Na} = Natrium im Plasma (mmol/l), U_{Krea} = Kreatinin im Urin (mg/dl), P_{Krea} = Kreatinin im Plasma (mg/dl).

3.7.4 TRANS-TUBULÄRE KALIUMGRADIENT

Der TTKG gibt das Verhältnis des Serum-Kaliums zum Harn-Kalium abhängig von der Harnkonzentrierung an. Damit kann die Kaliumsekretion der distalen Tubulusabschnitte evaluiert werden und damit die Netto-Aldosteronaktivität bzw. ob ein renaler Kaliumverlust besteht, abgeschätzt werden. Ein hoher TTKG entspricht einer hohen Aldosteronaktivität, welche bei Hyperkaliämie adäquat ist, bei Hypokaliämie jedoch nicht.

$$TTKG = \frac{Kalium(Harn) / ((Osmolalität(Harn) / Osmolalität(Serum)))}{Kalium(Serum)}$$

Formel 6

Die Voraussetzung für die Zuverlässigkeit der Formel ist allerdings, dass die Urin-Osmolalität größer als 300 mosmol/l und auch größer als die Serum-Osmolalität (der Urin also konzentrierter als das Serum) sein muss [West et al. 1986, Ethier et al. 1990].

3.7.5 TRP UND TmP/GFR

Nach glomerulärer Filtration werden normalerweise mehr als 80 % des Phosphat rückresorbiert (TRP = Tubulär Rückresorbiertes Phosphat), ohne dabei aktiv sezerniert zu werden. Die renale Phosphatausscheidung ist daher durch die glomerulär filtrierte Menge und des TRP determiniert. Die tubuläre Phosphatrückresorption (TRP) berechnete sich nach folgender Formel :

$$TRP[\%] = 1 - \frac{Phosphat(Harn) \times Kreatinin(Serum)}{Phosphat(Serum) \times Kreatinin(Harn)} \times 100$$

Formel 7

Anhand dieser Formel

$$TmP/GFR = Phosphat(Serum) - \frac{Phosphat(Harn) \times Kreatinin(Plasma)}{Kreatinin(Harn)}$$

Formel 8

Wurde das tubuläre Transportmaximum für Phosphat berechnet. TmP/GFR ist der beste Parameter zur Feststellung einer tubulären Störung der Phosphatrückresorption [Quelle 1].

3.7.6 CYSTATIN C

Es wurde folgende Formel zur Berechnung der GFR (ml/min) von Cystatin C (mg/l) verwendet:
für Erwachsene [Larsson et al. 2004] :

$$GFR = 77,24 \times (C_{ysC})^{-1,2623}$$

Formel 9

für Kinder und Jugendlichen [Filler et al. 2003] :

$$\log(GFR) = 1,962 + \left[1,123 \times \log\left(\frac{1}{C_{ysC}}\right) \right]$$

Formel 10

3.7.7 24H- BLUTDRUCKMESSUNG

Die Berechnung nach LMS-Methode erfolgte nach folgender Formel :

$$SDS = \frac{\left(\frac{Y}{M(t)}\right)^{L(t)} - 1}{L(t) \times S(t)}$$

Formel 11

Dabei entspricht Y dem individuellen systolischen oder diastolischen Blutdruckwerte, M ist der Median, S der Variationskoeffizient und L ist für Grad der Schiefe. Es wurde eine SDS-Werte im Bezug mit Körpergröße verwendet.

3.7.8 BIOELEKTRISCHE IMPEDANZ MESSUNG

Mit dem z-Score ließen sich die berechneten Werte unserer Patienten mit den Werten der Normalbevölkerung vergleichen. Die aufwändige Forschungsarbeit von Nutripuls-Firma ermöglichte diese Vergleichsanalyse. Da die Bioelektrische Impedanzanalyse von Alter, Gewicht und Geschlecht abhängig ist, ergab sich eine Normalkollektiv-Verteilung nach BMI-Werten. Anhand dieser Formel

$$z - Score = \frac{IW - M}{SD}$$

Formel 12

wurden die benötigten Parameter (Körperwasser, Fettmasse, Magermasse, BCM, ECM/BCM-Index, % Zellanteil) ausgewertet.

IW = Istwert; M = Normwert im Kollektiv; SD = Standardabweichung

3.7.9 KNOCHENSTOFFWECHSEL

Für cFGF-23, BAP und TRAP wurden anhand Formel 11 (LMS-Methode) berechnet.

$$z - Score = \frac{\left(\frac{Y}{M(t)}\right)^{L(t)} - 1}{L(t) \times S(t)}$$

Formel 13

Y = die entsprechenden individuellen Parameterwerte, M = Median, S = Variationskoeffizient und L = Grad der Schiefe. Die z-Score Berechnung ermöglichte einen Vergleich bei nicht-normalverteilten Werten.

Für Sclerostin galt die Berechnung anhand Formel 13. Mit Mittelwert von 0,5 ng/ml und Standardabweichung von 1,58 ng/ml. (Fischer et al. 2011)

$$Z_{scler} = \frac{c_{scler}^{-0,5} - 1,58}{0,33}$$

Formel 14

3.8 VERWENDETE NORMWERTE

Gemessene Werte:

<i>Natrium i.S.</i>	136 – 144 mmol/l
<i>Kalium i.S.</i>	3,6 – 4,8 mmol/l
<i>Calcium i.S.</i>	2,2 – 2,7 mmol/l
<i>Magnesium</i>	0,7 – 1,0 mmol/l
<i>Phosphat (anorg.) i.S.</i>	0,8 – 1,6 mmol/l
<i>Chlorid i.S.</i>	96 – 110 mmol/l
<i>Kreatinin</i>	0,4 – 1,0 mg/dl
<i>Cystatin C</i>	0,4 – 1,03 mg/l
<i>Albumin</i>	35 – 48 g/l
<i>1,25-OH-Cholecalciferol</i>	30 – 80 ng/l
<i>25-OH-Cholecalciferol</i>	30 – 80 µg/l
<i>Parathormon</i>	11 – 65 ng/l
<i>Renin</i>	3,6 – 20,1 pg/ml
<i>Aldosteron</i>	5 – 15 ng/dl
<i>Harnvolumen</i>	900 – 1500 ml/d
<i>Natrium i.U.</i>	40 – 300 mmol/d
<i>Kalium i.U.</i>	30 – 100 mmol/d
<i>Chlorid i.U.</i>	110 – 250 mmol/d
<i>Protein i.U.</i>	0 – 0,15 g/d

Berechnete Werte:

FE_{Na}	1 – 3 %
FE_K	5,6 – 16,4 %

<i>FE_{Mg}</i>	2,7 – 5,9 %
<i>Protein/Kreatinin i.U.</i>	<100mg/g Kreatinin
<i>Albumin/Kreatinin i.U.</i>	Männer: <22 mg/g, Frauen <31 mg/g
<i>Calcium/Kreatinin i.U.</i>	<0,57 mmol/mmol
<i>TRP</i>	82 – 90 %
<i>TmP/GFR</i>	0,8 – 1,14 mmol/l
<i>ProstaglandinE2 i.U.</i>	4 – 27 ng/h/1,73m ²

Die verwendeten Normwertbereiche wurden größtenteils von den im Zentrallabor und Prostaglandinlabor (für die Bestimmung PGE2 i.U.) der Universitätsklinik Marburg angegebenen Normwerten übernommen. Die anderen verwendeten Normwerte wurden von der entsprechenden Literatur übernommen.

3.9 STATISTIK

Die Auswertung erfolgte unter Zuhilfenahme der PC-Programme Microsoft Access und Microsoft Excel. Als Signifikanzschwelle wurde die Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ festgelegt.

4 ERGEBNISSE

4.1 NIERENFUNKTION

4.1.1 24H- SAMMELURIN (SU)

Der 24h- Sammelurin wurde während des stationären Aufenthaltes in der Kinderklinik der Universität Marburg gewonnen. Nur ein Patient (7,7%) hatte eine normale Sammelurinausscheidung. Die übrigen 12 Patienten (92,3%) hatten eine erhöhte Sammelurinausscheidung, die sich zwischen 1,65 und 6,65 liter/24h bewegte. Der Mittelwert lag bei 2,83 und die Standardabweichung bei 1,46 Liter.

Die Diurese war bei 9 von 13 Patienten (69,2%) erhöht. Somit ergaben sich die Werte für Mittelwert und Standardabweichung von $1,99 \pm 0,99$ ml/kg/h. Bei einigen Patienten wurde im Rahmen einer jährlichen Kontrolle ein Indometachinauslassversuch durchgeführt. Dies führte jedoch zu noch größerer Urinmenge als ohne Indomethacin (Hier wurde weder näher beschrieben noch gezeigt). In dieser Studie nahmen die Patienten wie gehabt ihre eigene Medikamente.

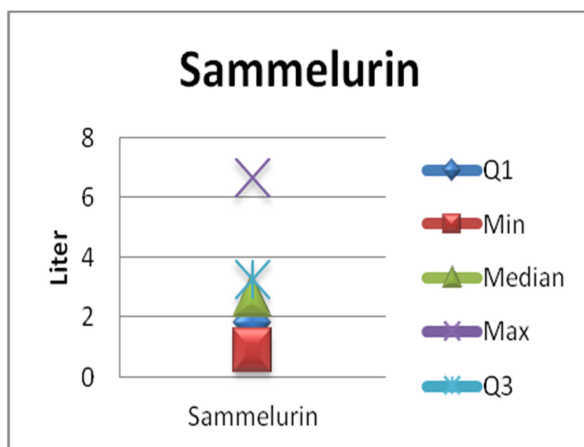


Abbildung 1 : Sammelurin

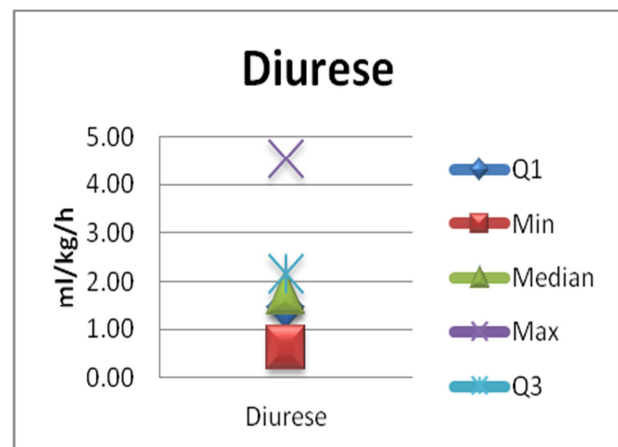


Abbildung 2 : Diurese

4.1.2 DIE ELEKTROLYTE

4.1.2.1 NATRIUM

Die Natriumwerte im Serum schwankten gering um den Normbereich. Nur bei einem Patienten (7,7%) zeigten sich leicht erniedrigte Natriumwerte. Der Mitterwert lag bei 139 mmol/l mit einer Standardabweichung von 2,55 mmol/l. Die Mehrheit der Patienten zeigte eine

Natriumtagesausscheidung im Normbereich. Bei dem Patient mit leicht erniedrigtem Serumnatrium fand sich eine vermehrte Natriumtagesausscheidung mit einem Maximalwert von 367 mmol/d. Mit einem Minimalwert von 30 mmol/d wies ein Patient eine erniedrigte Natriumtagesausscheidung auf. Der Median lag bei 158 mmol/d, der Mittelwert und die Standardabweichung der Natriumtagesausscheidung waren $157,45 \pm 86,42$ mmol/d. Nähere wurde auch eine Natriumtagesausscheidung in Betracht mit dem Körpergewicht mitbestimmen. Es ergaben sich einen Mittelwert von 2,6 mmol/kg/d und eine Standardabweichung von 1,27 mmol/kg/d. Der Minimalwert betrug 0,45 mmol/kg/d, der Maximalwert 5,24 mmol/kg/d und der Median 2,35 mmol/kg/d.

Die renale Elektrolytausscheidung ist unter anderem von der unterschiedlichen Elektrolytzufuhr über die Nahrung abhängig. Aus diesem Grund wurden zur genaueren Beurteilbarkeit der Elektrolyte die im Urin gemessenen Elektrolytwerte als fraktionelle Exkretion (FE) nach oben genannter Formel (Formel 5) bestimmt. Betroffen von dieser Bestimmung waren Natrium, Kalium, Chlorid, Magnesium und Fetuin-A. Für Phosphat galt eine tubuläre Phosphatrückresorption. Für die fraktionierte Natriumexkretion wurde ein Mittelwert von 1,01 mit einer Standardabweichung von 0,5 % und ein Median von 1% berechnet. Der Minimalwert lag bei 0,2% und der Maximalwert bei 1,9%.

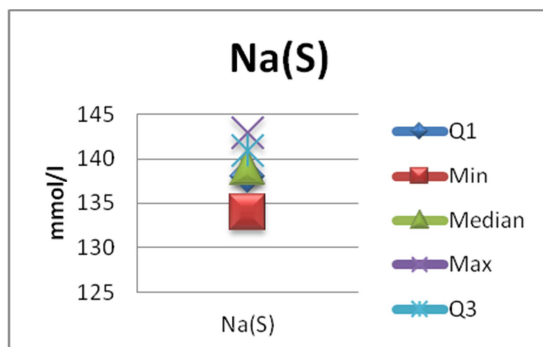


Abbildung 3 : Serumnatrium

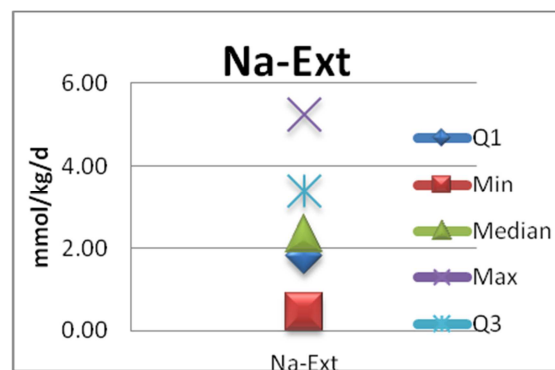


Abbildung 4 : Natriumexkretion in mmol/kg/d

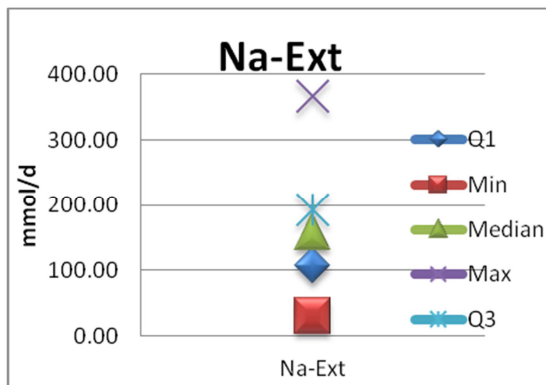


Abbildung 5 : Natriumexkretion in mmol/d

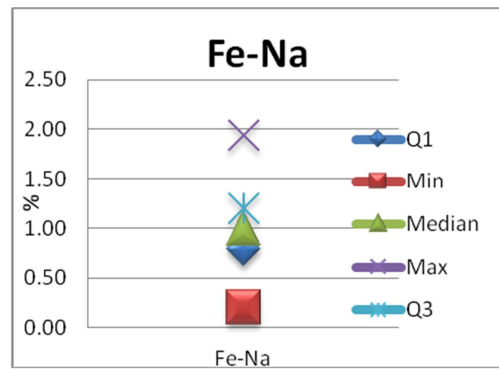


Abbildung 6 : Fe_{Na}

Wie oben beschrieben ist die renale Elektrolytausscheidung abhängig von der unterschiedlichen Elektrolytzufuhr durch die Nahrung. So wurde in dieser Studie der Kochsalzkonsum (gemessen über die Natriumausscheidung) mitberechnet. Der Kochsalzkonsum war mit durchschnittlich $9,45 \pm 5,19$ g/d höher als empfohlen. Je nach Region und auch je nach Studie ist der Durchschnittskonsum des Kochsalzes variabel. Empfohlen ist ein Konsum von ca. 6g/d, die WHO empfiehlt sogar nur 5g/d. Bei der gemessenen Natriumtagesausscheidung lag der Maximalwert bei dem Patient mit erhöhtem Kochsalzkonsum (Probandennr. 11).

Zusätzlich korreliert die Natrium-Ausscheidung mit der 24h-ABPM, hier zeigte sich eine signifikante Korrelation zu den täglichen systolischen Blutdruckwerte. Nähere siehe Korrelation.

4.1.2.2 KALIUM

Es ist wohl bekannt, dass Patienten mit hereditärer Salzverlusttubulopathie erniedrigte Kaliumwerte im Serum haben. Dieses Phänomen zeigte sich auch bei unseren 13 Patienten. Der Mittelwert von Kalium im Serum betrug 3,05 mmol/l und die Standardabweichung 0,48 mmol/l bewies diese Aussage. Nur zwei Patienten (15,4%) hatten einen Normwert. Die erniedrigten Werte bei den elf Patienten bewegten sich zwischen 2,2 und 3,5 mmol/l. Der Maximalwert betrug 3,7 mmol/l nur leicht über dem minimalen Normwert. Für die Kaliumtagesausscheidung fanden sich bei fünf Patienten (38,5%) erhöhte Werte. Die restlichen sechs Patienten hatten eine normale Kaliumtagesausscheidung, die zwischen 42 und 73,15 mmol/d betrug. Der Mittelwert lag bei 87,31 mmol/d mit einer Standardabweichung von 53,61 mmol/d. Wie im Fall Natrium, wurde hier auch die Kaliumtagesausscheidung mit dem Körpergewicht korreliert und die fraktionelle Kaliumexkretion mitberechnet. Zusätzlich wurde der transtubulärer Kaliumgradient bestimmt, um eine genauere Aussage zu treffen ob ein extra-renaler Kaliumverlust vorliegt.

Für die Kaliumtagesausscheidung ergab sich ein Mittelwert von 1,49 mmol/kg/d und eine Standardabweichung von 0,98 mmol/kg/d. Der Maximalwert betrug 3,38 mmol/kg/d, der Minimalwert 0,62 mmol/kg/d und der Median 0,94 mmol/kg/d. Die fraktionierte Kaliumexkretion war mit durchschnittlich $26,02 \pm 14,06$ % deutlich höher als im Normbereich. Der Maximalwert von FE_K war 54,1 %, der Minimalwert 11,0 % und der Median 23,5 %. Die Schwankung der FE_K war nicht so groß.

Unter der Voraussetzung dass die Urin-Osmolarität größer als die Serum-Osmolarität sein, oder zumindest 300 mosmol/kg betragen muss, konnte die Formel zur Bestimmung der Transtubulären Kalium-Gradienten (TTKG) nur bei 3 Patienten verwendet werden. Der Mittelwert und die Standardabweichung von diesen 3 Patienten waren $18,94 \pm 2,06$. Bei diesen 3 Patienten (Probandennr. 3, 5, 6) fanden sich sowohl erhöhte FE_K als auch erhöhte Kaliumtagesausscheidung (mmol/d). Somit wiesen diese drei Patienten einen renal Kaliumverlust mit Hyperaldosteronismus auf.

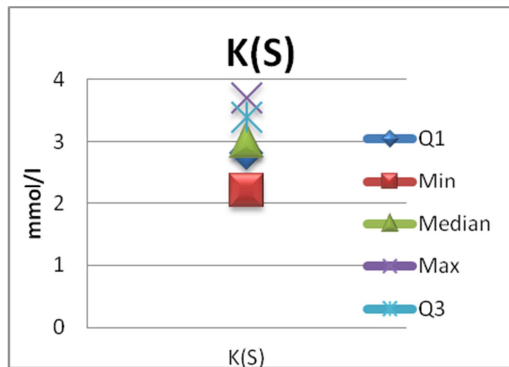


Abbildung 7 : Serumkalium

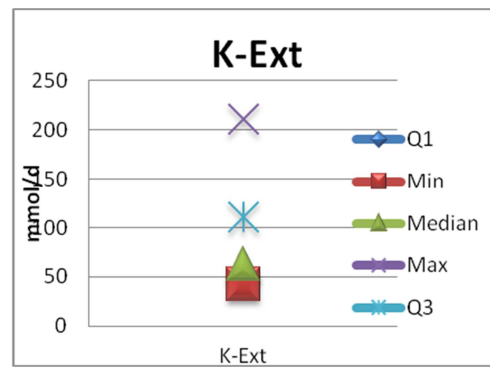


Abbildung 8 : Kaliumexkretion in mmol/d

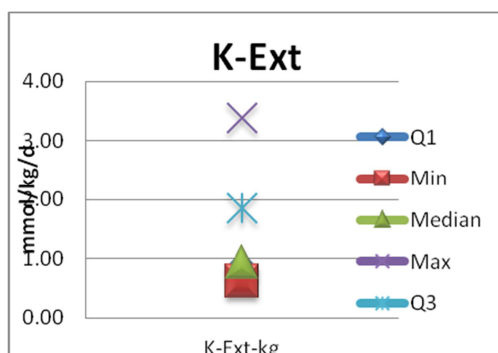


Abbildung 9 : Kaliumexkretion in mmol/kg/d

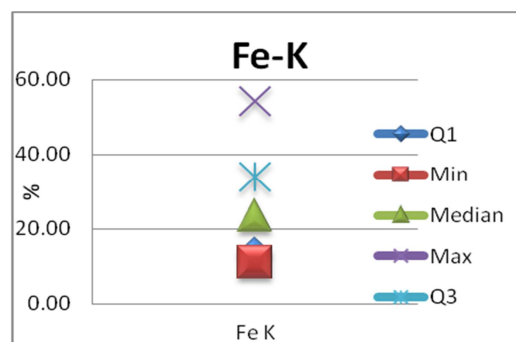


Abbildung 10 : FE_K

4.1.2.3 CHLORID

Chlorid im Serum war durchschnittlich mit $103,62 \pm 3,88$ mmol/l im Normbereich. Ein leicht erniedrigter Wert (95 mmol/l) zeigte sich bei demselben Patient, der auch einen Maximalwert in der Natriumtagesausscheidung aufwies (Probandennr. 11). Für die Chloridtagesausscheidung ergaben sich ein Mittelwert von 198,55 mmol/d und eine Standardabweichung von 120,47 mmol/d. Der Maximalwert betrug 507 mmol/d, der Minimalwert 48,33 mmol/d und der Median 173,70 mmol/d. Den Maximalwert hatte der selbe Patient mit erniedrigtem Chloridserumwert und dem Maximalwert der Natriumtagesausscheidung (am meisten Kochsalzkonsum) (Probandennr. 11). Wie bei Natrium wurde auch eine Chloridtagesausscheidung in Bezug auf das Körpergewicht mitbestimmt. Es ergaben sich einen Mittelwert von 3,3 mmol/kg/d und eine Standardabweichung von 1,86 mmol/kg/d.

Die Werte für die fraktionelle Chloridexkretion (FE_{Cl}) bewegten sich in dieser Studie zwischen 0,43 und 2,9 % mit einem Mittelwert von 1,7 %, einer Standardabweichung von 0,8 % und einem Median von 1,7 %.

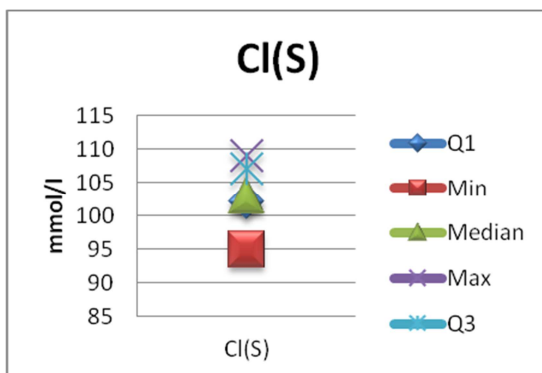


Abbildung 11 : Serumchlorid

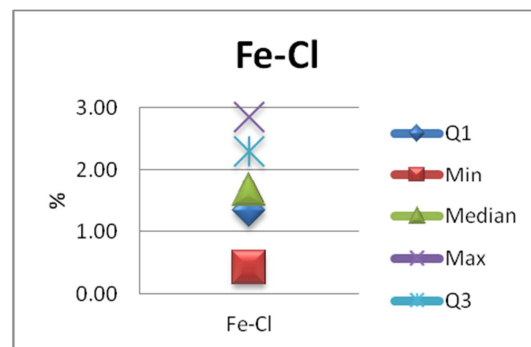


Abbildung 12 : Fe_{Cl}

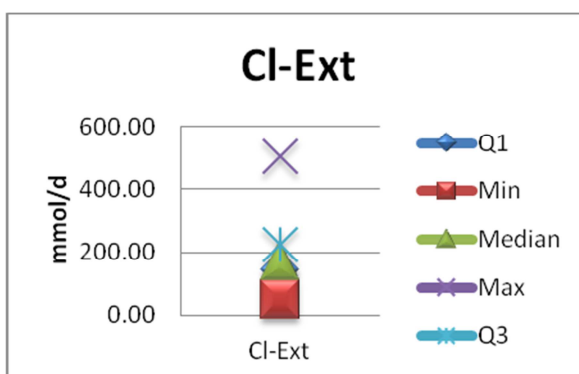


Abbildung 13 : Cl-Exkretion

4.1.2.4 CALCIUM

Bei zwei Patienten (Probandennr. 9 und 12) zeigten sich leicht erniedrigte Serumcalciumwerte. Mit einem Mittelwert von 2,3 mmol/l und einer Standardabweichung von 0,18 mmol/l lag der Serumcalciumwert im Normbereich. Die Calciumtagesausscheidung im Bezug zum Körpergewicht ergab einen Mittelwert von 4,13 mmol/kg/d mit einer Standardabweichung von 2 mmol/kg/d. Da die Bestimmung der Urincalciumkonzentration alleine wenig aussagekräftig ist, wurde die Calcium/Kreatinin-Ratio herangezogen, um eine Hyperkalziurie besser zu erkennen. Dabei ergab sich ein Mittelwert von 0,70 mmol/mol mit einer Standardabweichung von 0,50 mmol/mol. Acht Patienten (61,5%) hatten eine erhöhte Calcium/Kreatinin-Ratio (Probandennr. 1, 4, 8, 9, 10, 11, 13, 14), die sich zwischen 0,58 mmol/mol und 2,09 mmol/mol bewegte. Bei der Ultraschalluntersuchung wurde bei acht Patienten (61,5%) eine Nephrocalcinose entdeckt (Probandennr. 4, 5, 8, 9, 10, 12, 13, 14), davon hatten sechs Patienten (75%) eine erhöhte Calcium/Kreatinin-Ratio (Probandennr. 4, 5, 8, 9, 13, 14). Bei einem Patient mit einem Maximalwert der Calcium/Kreatinin-Ratio (2,09 mmol/mol) fand sich eine Nephrocalcinose Stadium IIa beidseits.

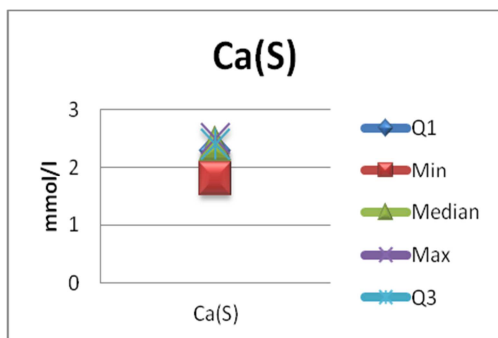


Abbildung 14 : Serumcalcium

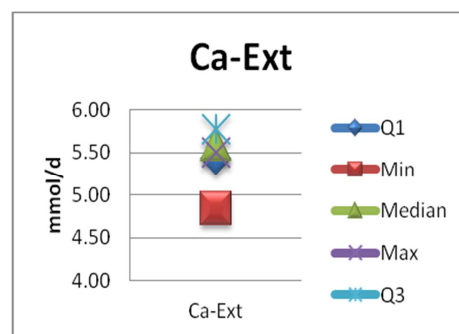


Abbildung 15 : Calciumexkretion in mmol/d

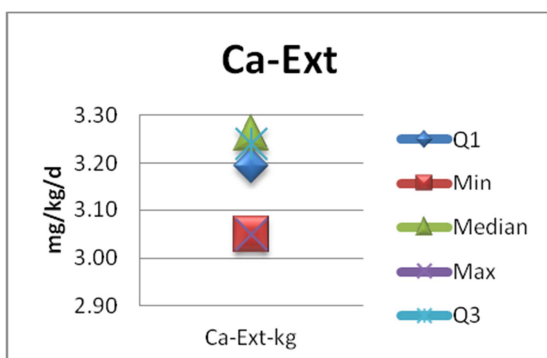


Abbildung 16 : Calciumexkretion in mg/kg/d

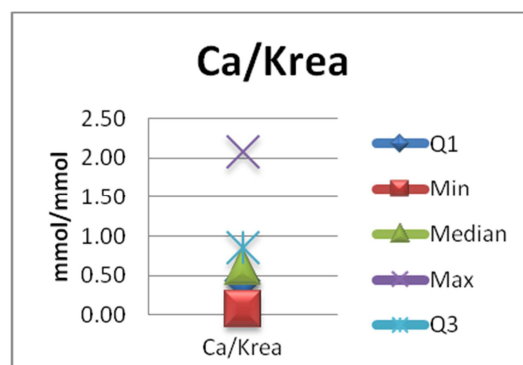


Abbildung 17 : Ca/Krea-Ratio

4.1.2.5 MAGNESIUM

Der Mittelwert von Magnesium im Serum betrug 0,80 mmol/l mit einer Standardabweichung von 0,08 mmol/l, somit fanden sich nur Normwerte. Für die Berechnung der fraktionelle Magnesiumexkretion ergab sich ein Mittelwert von 6,4 % und eine Standardabweichung von 3,0 %. Die FE_{Mg} lag mit den Werten über der Norm.

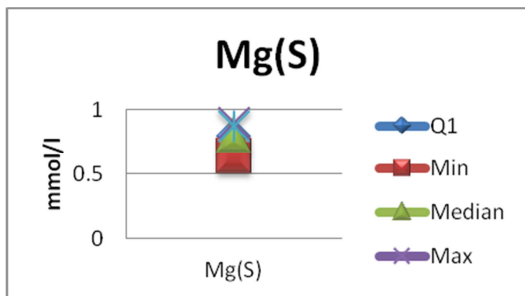


Abbildung 18 : Serummagnesium

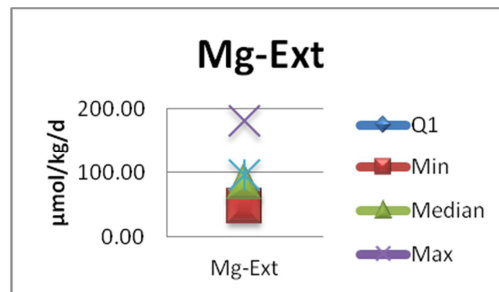


Abbildung 19 : Magnesiumexkretion in $\mu\text{mol/kg/d}$

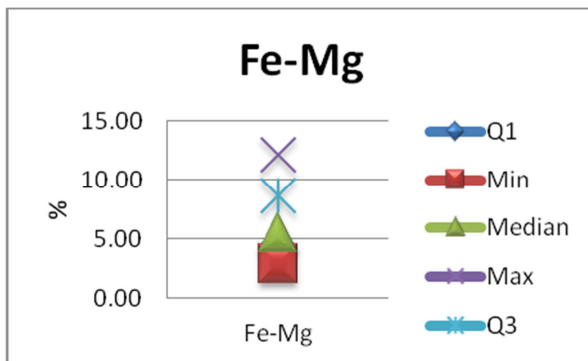


Abbildung 20 : Fe_{Mg}

4.1.2.6 PHOSPHAT

Mit 1,25 mmol/l als Mittelwert und einer Standardabweichung von 0,38 mmol/l befand sich der Serumphosphatwert im Normbereich. Nach glomerulärer Filtration werden normalerweise mehr als 80 % des Phosphats rückresorbiert (TRP = Tubulär Rückresorbiertes Phosphat), ohne dabei aktiv sezerniert zu werden. Die renale Phosphatausscheidung ist daher durch die glomerulär filtrierte Menge und der TRP determiniert. Die Berechnung der TRP zeigte einen Mittelwert von 87,4 % und eine Standardabweichung von 6 %. Zur Feststellung einer tubulären Störung der Phosphatrückresorption wurde eine TmP/GFR Berechnung benötigt, da das tubuläre Maximum der Phosphatrückresorption identisch mit der theoretischen Nierenschwelle der Phosphatexkretion ist, ist TmP/GFR der beste Parameter für diese Bestimmung. Der Mittelwert lag bei 1,12 mmol/l mit einer Standardabweichung von 0,36 mmol/l im

Referenzbereich. Vier Patienten (Probandennr. 1, 3, 7, 13) hatten eine erhöhte Phosphatausscheidung ($<80\%$), zwei davon (Probandennr. 7, 13) wiesen auch eine erniedrigte Phosphatrückresorption ($<0,8$ mmol/l) auf.

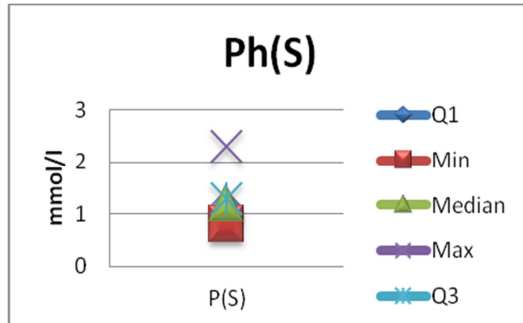


Abbildung 21 : Serumphosphat

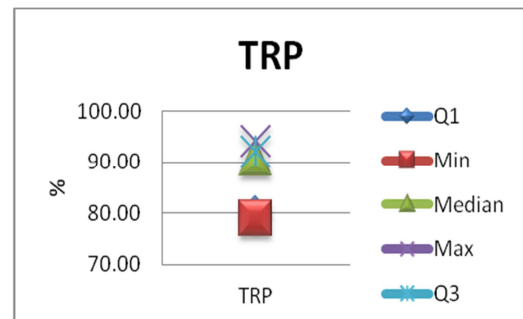


Abbildung 22 : TRP

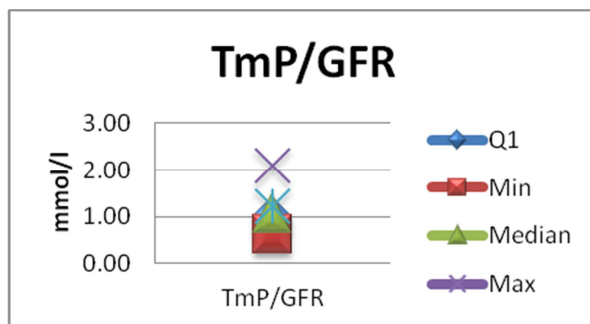


Abbildung 23 : TmP/GFR

4.1.3 KREATININ

Das Serumkreatinin war bei sechs Patienten (46,2%) erhöht (Probandennr. 3, 7, 9, 12, 13, 14). Der Mittelwert lag bei 1,04 mg/dl, der Median bei 0,95 mg/dl und die Standardabweichung bei 0,34 mg/dl. Drei Patienten mit erhöhtem Serumkreatinin wiesen eine erniedrigte FE_{Na} ($<1\%$) auf (Probandennr. 7, 13, 14). Die Hälfte von acht Patienten mit erhöhtem FE_K zeigten ein erhöhtes Serumkreatinin (Probandennr. 3, 7, 9, 12). Bei einem Patient (Probandennr. 7) mit maximal erhöhtem Serumkreatinin fand sich eine erniedrigte FE_{Na} , TmP/GFR, eine erhöhte FE_K , FE_{Mg} und Phosphatausscheidung (TRP $<80\%$) und die Blutdruckwerte waren nicht nur tagsüber (sowohl systolisch als auch diastolisch) sondern auch nachts diastolisch erhöht.

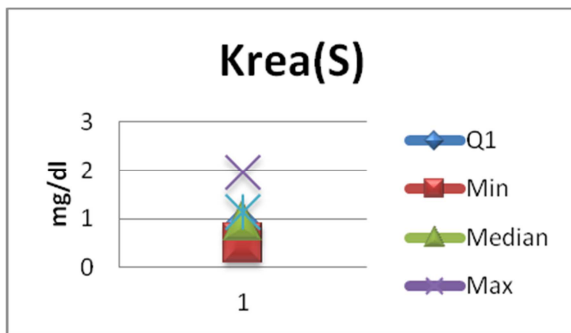


Abbildung 24 : Serumkreatinin

4.1.4 GLOMERULÄRE FILTRATIONSRATE (GFR)

Wie in der Methoden-Kapitel bereits erwähnt, wurde die MDRD-Formel und Schwartz-Formel für die GFR-Bestimmung verwendet (Formel 2, 3 und 4). Insgesamt wiesen 9 von 13 Patienten (69,2%) eine Nierenfunktionseinschränkung auf, sie sind Probandennr. 1, 3, 4, 7, 8, 9, 10, 12, 14. Sieben Patienten (53,9%) wiesen eine chronische Niereninsuffizienz (CNI) Stadium II auf, während sich bei zwei Patienten (15,4%) eine chronische Niereninsuffizienz Stadium III fand. Die neue Stadieneinteilung nach KDOQI besagt, dass die Diagnose einer CNI Stadium I nur gilt, wenn zusätzlich der Patient eine Proteinurie aufweisen würde. In dieser Studie zeigte sich bei drei Patienten (23,08%) mit einer GFR >90 ml/min/1,73m² eine Proteinurie. Der gesamte Mittelwert betrug 83,19 ml/min/1,73m², der Median lag bei 78,66 ml/min/1,73m² mit einer Standardabweichung von 30,46 ml/min/1,73m².

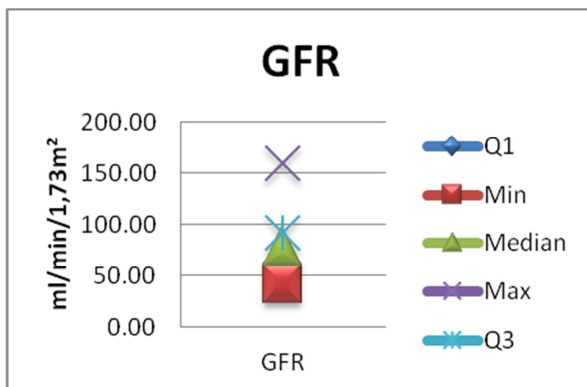


Abbildung 25 : GFR

4.1.5 PROTEIN

Protein im Urin

Bezüglich des verwendeten Referenzbereiches der Proteintagesausscheidung im Urin ergaben sich bei 10 Patienten leicht bis mäßig erhöhte Ergebnisse. Für die Proteintagesausscheidung betrug der Mittelwert 0,32 g/d mit einer Standardabweichung von 0,35 g/d und einem Median von 0,20 g/d. Die erhöhten Werte bewegten sich zwischen 0,16 g/d (leicht über den Norm) bis einem Maximalwert von 1,4 g/d. Die Verteilung bei 10 Patienten mit Proteinurie war folgende:

- a. 3 Patienten mit CLC-KB (3 von insgesamt 4 Patienten mit CLC-KB, Prozent: 75%)
- b. 5 Patienten mit NKCC2 (5 von insgesamt 6 Patienten mit NKCC2, Prozent: 83,3%)
- c. 2 Patienten mit ROMK (2 von insgesamt 3 Patienten mit ROMK, Prozent: 66,7%)

Die Urin-Protein/Kreatinin-Ratio wurde gemessen. Die Ratio korreliert gut mit der Protein-Ausscheidung im 24-h Sammelurin. Das Ausmaß einer Proteinurie ist klinisch wichtig und definiert wesentlich die Prognose einer Nierenerkrankung. Eine Proteinurie > 1g/Tag korreliert mit der Progredienz der chronischen Niereninsuffizienz. Eine Proteinurie < 1g/Tag entspricht eine kleine Proteinurie (auch bei tubulärer Nierenschädigung), und > 1g/Tag entspricht eine große Proteinurie (glomeruläre Nierenschädigung). Ein P/C-Ratio unterhalb 100 mg Protein/g Kreatinin entspricht einer normalen Nierenfunktion, und bei Werten zwischen 100 bis 1000 mg Protein/g Kreatinin bleibt die Nierenfunktion konstant. Eine P/C-Ratio ab 1000 mg Protein/g Kreatinin (entsprechend eine Proteinurie > 1g/Tag) wird meist mit einer schlechten renalen Prognose gerechnet [Remuzzi und Bertani, 1998]. Hier ergab sich einen Mittelwert von 266,24 mg Protein/g Kreatinin und eine Standardabweichung von 297,76 mg Protein/g Kreatinin. Es zeigte sich bei vier Patienten ein P/C-Ratio unterhalb 100 mg Protein/g Kreatinin, acht Patienten hatten eine P/C-Ratio zwischen 100 – 1000mg Protein/g Kreatinin (in diesem Fall schwankten die Werte von 120,48 bis 419,58 mg Protein/g Kreatinin) und ein Patient wies eine fortgeschrittene Niereninsuffizienz mit einem Maximalwert von 1184,83 mg Protein/g Kreatinin auf. Es war der selbe Patient mit CNI Stadium III, einer Proteintagesausscheidung von 1,4 g/d und neu diagnostizierter arterieller Hypertonie in der 24h-ABPM (Probandennr. 7, NKCC2 Defekt)

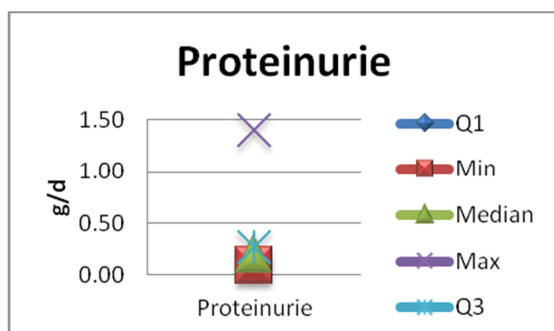


Abbildung 26 : Proteinurie

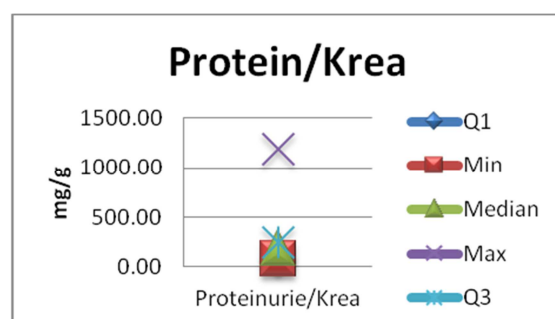


Abbildung 27 : Protein/Kreatinin-Ratio

4.1.6 ALBUMIN

Für Albumin im Urin lag der Mittelwert bei 91,85 mg/l mit einer Standardabweichung von 152,53 mg/l. Mit einem Normbereich des Albumin/Kreatinin Quotienten von <22 mg/g für Männer und von <31 mg/g für Frauen fanden sich in dieser Studie sieben Patienten (53,9%) mit erhöhter Albumin/Kreatinin-Ratio [Quelle 2]. Der Mittelwert betrug 189,34 mg/g, die Standardabweichung 288,84 mg/g und der Median 56,52 mg/g. Der selbe Patient mit dem Maximalwert der Protein/Kreatinin Ratio wies auch einen Maximalwert für den Albumin/Kreatinin Quotienten von 1011,85 mg/g auf (Probandennr. 7).

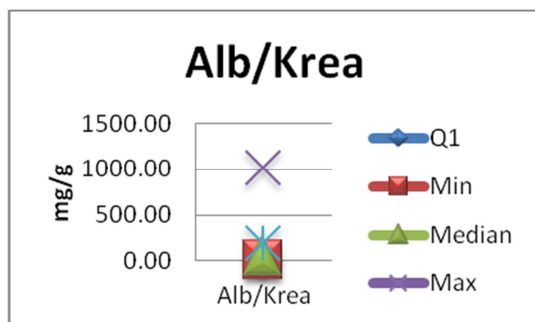


Abbildung 28 : Albumin/Kreatinin-Ratio

4.1.7 CYSTATIN C

Cystatin C ist gegenüber Kreatinin ein spezifischer Parameter zur Bestimmung der GFR. Leider konnten hier nur die Ergebnisse von 10 Patienten erhoben werden. Mit Formel 9 und 10 konnten wir der GFR aus der Cystatin C- Konzentration im Serum berechnen. Der Mittelwert und die Standardabweichungen waren $75,64 \pm 30,49$ ml/min. Es ließ sich nachweisen, dass 7 von 10 Patienten erniedrigte Cystatin C-Clearance-Werte hatten.

4.1.8 NGAL 1

NGAL 1 ist ein neuer spezifischer Parameter, der sich zum Nachweis tubulärer Schäden eignet. Die Bestimmung erfolgte mit Hilfe vom Labor Limbach. Bezogen auf den verwendeten Referenzbereich (<85 µg/g Krea) zeigten sich bei vier Patienten (30,7%) erhöhte Werte. Der Mittelwert lag bei 47,10 µg/g Krea mit einer Standardabweichung von 51,54 µg/g Krea und somit im Normbereich. Bei den vier Patienten mit erhöhten Werte fanden sich einen Mittelwert von 114,75 µg/g Krea und eine Standardabweichung von 31,38 µg/g Krea (Probandennr. 1, 6, 9, 10). Drei von dieser vier Patienten (75%) wiesen ein CNI Stadium II auf, bei den übrigen Patienten zeigten sich weder eine verminderte GFR noch eine Proteinurie.

4.1.9 PROSTAGLANDIN

Prostaglandinspiegel wurden in dieser Studie mitberechnet. Bis auf eine Patientin (aufgrund eines Schwangerschaftswunschs wurde mit Aulin therapiert) nahmen alle Patienten ihre Indomethacin-Medikamente wie üblich (es war kein Auslassversuch nötig). Trotz Indomethacin wiesen fünf Patienten erhöhte PGE-Ausscheidung auf. Die Patientin mit der Aulin-Therapie zeigte einen leicht erniedrigten PGE₂-Spiegel. Der Mittelwert von 141,42 ng/h/1,73m² mit einer Standardabweichung von 298,01 ng/h/1,73m² lag deutlich über den Norm. Die erhöhten Werte schwankten zwischen 27,30 und 985 ng/h/1,73m².

4.1.10 ALDOSTERON

Patienten mit antenatalem Bartter Syndrom leiden unter einem sekundären Hyperaldosterismus in dem die Aldosteron/Renin-Quotienten normal ist, da sowohl Aldosteron als auch Renin erhöht sind. Der Aldosteronwert war durchschnittlich 32,05 ng/dl mit einer Standardabweichung von 26,55 ng/dl und lag damit über der Norm. Neun Patienten (69,2%) wiesen erhöhte Werte nach, die sich zwischen 21,8 bis 102 ng/dl bewegten. Der Maximalwert war bis zu 6,8-fach höher als der obere Normbereich.

4.1.11 RENIN

Wie schon oben beschrieben haben die aBS/HPS-Patienten erhöhte Reninwerte. Mit einem Mittelwert von 98,50 pg/ml und einer Standardabweichung von 130,51 pg/ml waren die aBS-Patienten bis zu fast 5-fach erhöht über dem oberen Normbereich. Insgesamt zehn Patienten zeigten hohe Werte, die von leicht (1,14 fach) bis maximal (24,8 fach) erhöht waren.

4.1.12 ALDOSTERON/RENIN-QUOTIENT

Nur ein Patient wies eine leicht erhöhte Aldosteron/Renin-Ratio auf. Alle anderen befanden sich in der Norm, da es um einen sekundären Hyperaldosterismus mit normaler Aldosteron/Renin-Ratio ging.

4.2 24 – STUNDEN BLUTDRUCKMESSUNG

Nach oben genannter Definition wurden bei zwei Patienten von insgesamt 13 Patienten ein erhöhter (tagsüber sowohl systolisch als auch diastolisch) Blutdruck nachgewiesen. Einer von

diesen beiden Patienten zeigte auch zusätzlich nächtlich erhöhte diastolische Blutdruckwerte. Es gab keine bekannte Vorgeschichte für eine arterielle Hypertonie bei diesen beiden Patienten. Dieser Befund (erhöhte Blutdruckwerte) wurde also für beide Patienten erstmalig festgestellt. Die Mittelwerte von den verschiedenen Messungen der Patienten wurde in Tabelle 2 zusammengefasst :

<i>24h-ABPM (mmHg)</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Standardabweichung</i>
<i>Tag-Sys</i>	<i>117,54</i>	<i>12,18</i>
<i>Tag-Dia</i>	<i>73,15</i>	<i>6,84</i>
<i>Nacht-Sys</i>	<i>104,54</i>	<i>7,96</i>
<i>Nacht-Dia</i>	<i>62,08</i>	<i>6,71</i>
<i>24h-Sys</i>	<i>113</i>	<i>9,71</i>
<i>24h-Dia</i>	<i>69,31</i>	<i>5,74</i>

Tabelle 2 : 24h-ABPM in mmHg (gesamte Patienten)

Wie oben schon erwähnt, wurde die LMS-Methode mit den Daten nach Wühl zur Berechnung der SDS-Werte verwendet. In dieser Studie wurden die SDS-Werte in Abhängigkeit von der Körpergröße berechnet.

Zur Nephroprotektion erhielten 2 von insgesamt 13 Patienten einen ACE-Hemmer (Ramipril). Unabhängig von diesen beiden Patienten, haben 2 andere Patienten als Nebendiagnose eine Mitralinsuffizienz Grad I. Aus diesem Grund wurde eine Unterteilung den Patienten vorgenommen.

Die Ergebnisse der SDS-Werte sind in der Tabelle zu sehen.

4.2.1 ERGEBNISSE GESAMTE PATIENTEN (N=13)

Bei allen Patienten zeigten sich normal verteilte Werte.

<i>24h-ABPM (SDS_height)</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Standardabweichung</i>
<i>Tag-Sys</i>	<i>-0,27</i>	<i>1,56</i>
<i>Tag-Dia</i>	<i>0,13</i>	<i>1,16</i>
<i>Nacht-Sys</i>	<i>0,18</i>	<i>0,98</i>
<i>Nacht-Dia</i>	<i>1,01</i>	<i>1,02</i>
<i>24h-Sys</i>	<i>-0,27</i>	<i>1,34</i>
<i>24h-Dia</i>	<i>0,34</i>	<i>1,01</i>

Tabelle 3 : 24h-ABPM SDS-Werte (gesamte Patienten)

4.2.2 PATIENTEN OHNE RAMIPRIL (N=9)

In dieser Gruppe war auch eine normale Verteilung zu sehen.

<i>24h-ABPM (SDS_height)</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Standardabweichung</i>
<i>Tag-Sys</i>	-0,20	1,69
<i>Tag-Dia</i>	0,21	1,25
<i>Nacht-Sys</i>	0,02	0,96
<i>Nacht-Dia</i>	0,86	0,98
<i>24h-Sys</i>	-0,29	1,47
<i>24h-Dia</i>	0,31	1,08

Tabelle 4 : 24h-ABPM SDS-Werte (ohne Ramipril)

4.2.3 PATIENTEN MIT RAMIPRIL (N=2)

In dieser Gruppe ließen sich tiefere SDS-Werte als in der nicht-Therapie Gruppe zeigen.

<i>24h-ABPM (SDS_height)</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Standardabweichung</i>
<i>Tag-Sys</i>	-0,64	0,47
<i>Tag-Dia</i>	-0,27	0
<i>Nacht-Sys</i>	1,05	0,76
<i>Nacht-Dia</i>	1,83	1,17
<i>24h-Sys</i>	-0,18	0,13
<i>24h-Dia</i>	0,51	0,83

Tabelle 5 : 24h-ABPM SDS-Werte (mit Ramipril)

4.2.4 PATIENTEN MIT MITRALINSUFFIZIENZ GRAD I (N=2)

Im Vergleich zu beiden anderen Gruppe zeigten sich hier noch tiefere SDS-Werte.

<i>24h-ABPM (SDS_height)</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Standardabweichung</i>
<i>Tag-Sys</i>	-1,91	0,28

<i>Tag-Dia</i>	-1,15	0,42
<i>Nacht-Sys</i>	-0,92	0
<i>Nacht-Dia</i>	0,39	0,23
<i>24h-Sys</i>	-1,86	0,30
<i>24h-Dia</i>	-0,81	0,37

Tabelle 6 : 24h-ABPM SDS-Werte (mit Mitralklappeninsuffizienz)

Erhöhte Blutdruckwerte bei den aBS/HPS-Patienten zeigten sich nur bei 15,4 % (2/13) in dieser Studie. Die Häufigkeit bei Patienten mit aBS/HPS ist gering, im Verlauf der Erkrankung erhöhte Blutdruckwerte zu entwickeln.

4.2.5 DIPPING

Insgesamt ließen sich bei 7 Patienten systolische- und bei 10 Patienten diastolische Dipping-Werte nachweisen. Der Mittelwert und die Standardabweichung des systolischen Dippings waren $10,57 \pm 7,53$, für das diastolische Dipping $15,14 \pm 1,87$. In der Messung waren von 13 Patienten bezüglich des systolischen Blutdrucks 1 Inverted-Dipper (<0%), 5 Non-Dipper, 6 Dipper und 1 Extreme-Dipper (>20%). Bezogen auf den diastolischen Blutdruck waren unter den Patienten 1 Inverted-Dipper, 2 Non-Dipper, 8 Dipper und 2 Extreme-Dipper.

<i>Dipping gesamte Patienten</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Standardabweichung</i>
<i>Dipping sys.</i>	10,57	7,53
<i>Dipping dia.</i>	15,14	1,87

Tabelle 7 : Dipping-Werte

4.2.6 BLOOD PRESSURE LOAD (BLUTDRUCKBELASTUNG)

Die Prozentanzahl der gemessenen Blutdruckwerte über vorher definierten Grenzwerten wird als Blutdruck-Load angegeben. In dieser Studie gelten bei Erwachsenen Werte von 135/85 mmHg als Grenze, und bei Kindern gelten Werte über der 95. Perzentile als Grenze. Aber von dem Spacelabs-Gerät wurden auch automatisch die Werte, die über der 95. Perzentile liegen, als BP-Load mitberechnet.

In dieser Tabelle zeigten sich die Mittelwerte und die Standardabweichung.

<i>BP-Load</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Standardabweichung</i>
----------------	-------------------	---------------------------

<i>Tag-sys</i>	13,72	22,18
<i>Tag-dia</i>	12,37	16,20
<i>Nacht-sys</i>	9,25	16,43
<i>Nacht-dia</i>	26,92	23,77

Tabelle 8 : BP-Load

4.3 BIOIMPEDANZ MESSUNG

In der Tabelle 8 zeigte sich die berechnete Werte:

<i>z-Score</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Standardabweichung</i>
<i>Körpergröße (cm)</i>	163,92	12,02
<i>Alter (J)</i>	21,31	4,5
<i>Height age</i>	15,69	3,58
<i>Height SDS</i>	-0,80	1,23
<i>BMI</i>	22,97	5,17
<i>BMI SDS (für Height age)</i>	0,14	2,04
<i>Körperwasser</i>	-1,56	0,92
<i>Magermasser</i>	-1,61	0,81
<i>Körperfett (kg)</i>	-0,03	1,32
<i>Körperfett (%)</i>	0,69	1,38
<i>BCM</i>	-1,31	0,65
<i>ECM/BCM-Index</i>	0,10	0,54
<i>%-Zellanteil</i>	0,02	0,68

Tabelle 9 : BIA

4.4 KNOCHENSTOFFWECHSEL

4.4.1 cFGF-23

Es zeigte sich eine positive Korrelation des z-Scores von cFGF-23 ($r = 0,12$) und eine negative Korrelation von cFGF-23 im Serum ($r = 0,17$) mit dem Alter unserer Patienten. Der z-Score schwankte zwischen -1,29 und 5,77. Der Mittelwert von cFGF-23 im Serum lag bei 105,76 RU/ml

mit einer Standardabweichung von 59,89 RU/ml, während der Mittelwert des z-Scores bei 2,06 mit einer Standardabweichung von 2,08 lag.

4.4.2 BAP

Genauso wie bei cFGF-23 wurde bei BAP ein z-Score berechnet. Dieser konnte allerdings nur bei 12 Patienten. Sowohl der BAP im Serum als auch der errechnete z-Score ergaben eine negative Korrelation mit dem Alter ($r = -0,53$ bzw. $-0,42$). Der Mittelwert von BAP im Serum lag bei 45,72 U/l, der entsprechende z-Score Mittelwert bei 0,77, mit einer Standardabweichung von 34,86 U/l (BAP im Serum) bzw. 1,39 (z-Score).

4.4.3 TRAP5C

Wie BAP war TRAP5b auch vom Alter und Geschlecht abhängig. Es ergab sich ein Mittelwert TRAP5b im Serum von 5,49 U/l (z-Score Mittelwert war 1,32) mit einer Standardabweichung von 3,83 U/l (von z-Score 0,84). Es zeigte sich eine negative Korrelation sowohl des z-Scores mit dem Alter ($r = 0,11$) als auch von TRAP5b mit dem Alter ($r = -0,47$).

4.4.4 25-HYDROXYVITAMIN D UND 1,25-DIHYDROXYVITAMIN-D

Aufgrund zu geringer Probenmenge konnte die Bestimmung nur bei zehn Patienten erfolgreich durchgeführt werden. Insgesamt wiesen nur 3 Patienten einen erniedrigten 25-Hydroxyvitamin D-Wert auf. Die 25 (OH)-Vitamin D-Spiegel lagen im Bereich eines moderaten Vitamin D-Mangels. Die Bestimmung des 25-Hydroxyvitamin D ergab sich ein Mittelwert von 19,15 µg/l (47,79 nmol/l) mit einer Standardabweichung von 9,42 µg/l (23,49 nmol/l) und Median von 18,9 µg/l (47,20 nmol/l).

Bei 1,25-Dihydroxyvitamin D lag der Mittelwert bei 37,83 ng/l (90,80 pmol/l) und die Standardabweichung bei 15,66 ng/l (37,58 pmol/l), der Median bei 33,50 ng/l (80,40 pmol/l).

4.4.5 SCLEROSTIN

Anhand der Rostock-Studie war keine Abhängigkeit von Geschlecht und Alter für die Bestimmung der Sclerostin zu sehen. Es ergab sich einen Mittelwert von 0,37 ng/ml und eine Standardabweichung von 0,08 ng/ml. Der z-Score, berechnet nach Formel (13), zeigte einen Mittelwert von 0,31 mit einer Standardabweichung von 0,56. Es fand sich ein signifikanter

Unterschied von Serumsclerostin zwischen aBS/HPS-Patienten in dieser Studie und der Normalbevölkerung. Es zeigte sich eine positive Korrelation ($r = 0,21$) zwischen absoluten Serumsclerostinwerten mit dem Alter, aber eine negative Korrelation ($r = -0,26$) zwischen standardisiertem Serumsclerostin (z-Score) mit dem Alter.

4.4.6 FETUIN-A

In dieser Studie waren bei 12 Patienten das Serum-Fetuin-A normal. Es ergab sich ein Mittelwert von 0,5 g/l und eine Standardabweichung von 0,13 g/l. Für die Bestimmung des Fetuin-A im Urin zeigte sich ein Wert von $1,13 \pm 2,23$ mg/l, für das fraktionierte Fetuin-A ein Wert von $3,60 \pm 5,5$ %. Das Ergebnis lag im Referenzbereich.

4.4.7 OSTEOPROTEGERIN UND sRANKL

Während die Bestimmung für sRANKL keine auswertbaren Ergebnisse erbrachte, ergab sich für Osteoprotegerin ein Mittelwert von 3,01 pmol/l mit einer Standardabweichung von 0,99 pmol/l. Aufgrund der nicht auswertbaren Ergebnisse von sRANKL kann keine vernünftige Interpretation erfolgen.

Der berechnete z-Score von cFGF-23, BAP, TRAP5C erfolgte mittels Formel (11) und von Sclerostin mittels Formel 13. Die Ergebnisse, sowohl die absolute Werte als auch die berechneten z-Scores, wurden in der Tabelle 10 zusammengefasst.

4.4.8 PARATHORMON (PTH)

Gemessen an den Normwerte (16-65 ng/ml) des Zentrallabors des Universitätsklinikums Marburg liegt der Mittelwert über der Norm. In der Messung wiesen 5 von 13 Patienten erhöhte PTH-Werte auf.

<i>Parameter</i>	<i>Mittelwert</i>		<i>Standardabweichung</i>	
	<i>abs. Werte</i>	<i>z-Score</i>	<i>abs. Werte</i>	<i>z-Score</i>
<i>cFGF-23 (RU/ml)</i>	105,76	2,06	59,89	2,08
<i>BAP (U/l)</i>	45,72	0,77	34,86	1,39
<i>TRAP5C (U/l)</i>	5,49	1,32	3,83	0,84
<i>Vit D (nmol/l)</i>	47,79		23,49	
<i>Sclerostin (ng/ml)</i>	0,37	0,31	0,08	0,56

<i>Fetuin-A (S) (g/l)</i>	0,50		0,13	
<i>Fetuin-A (U) (mg/l)</i>	1,13		2,23	
<i>Osteoprotegerin (pmol/l)</i>	3,01		0,99	
<i>sRANKL (pmol/l)</i>	-	-	-	-
<i>PTH (ng/l)</i>	74,92		79,49	

Tabelle 10 : Knochenstoffwechselfparameter

4.5 KORRELATIONEN

4.5.1 KORRELATION ZWISCHEN GFR UND PROTEINURIE

Es fand sich eine negative Korrelation zwischen Proteinurie (g/d) und GFR (ml/min/1.73m²).

(p<0,001 r= -0,4)

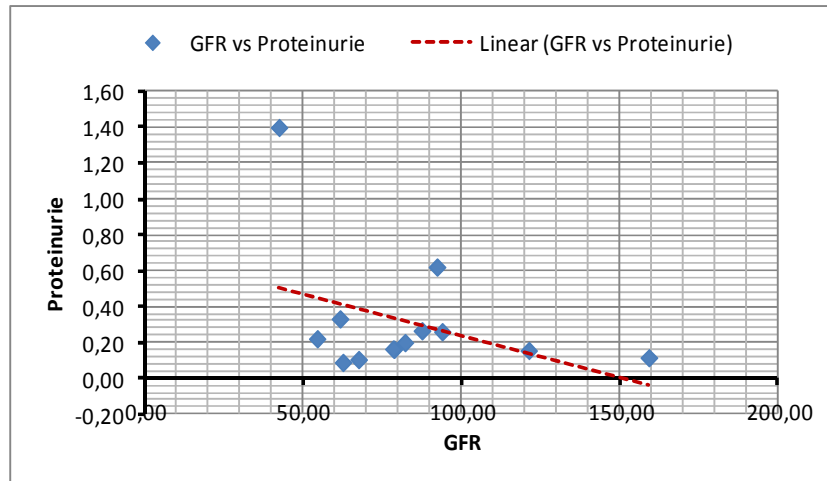


Abbildung 29 : Proteinurie vs GFR

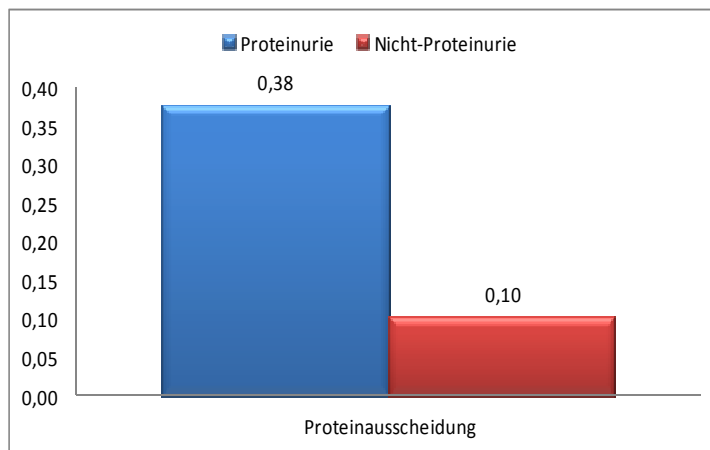


Abbildung 30 : Proteinausscheidung

4.5.2 KORRELATION ZWISCHEN FENa UND 24H-ABPM

Die FENa korrelierte mit dem systolischen Tag-Blutdruck ($r = 0,34$, $p > 0,01$) aber nicht mit dem diastolischen Nacht-Blutdruck ($r = -0,44$, $p < 0,01$) in der 24h-ABDM ($p < 0,01$). Nachfolgend ist die Abbildung zu sehen :

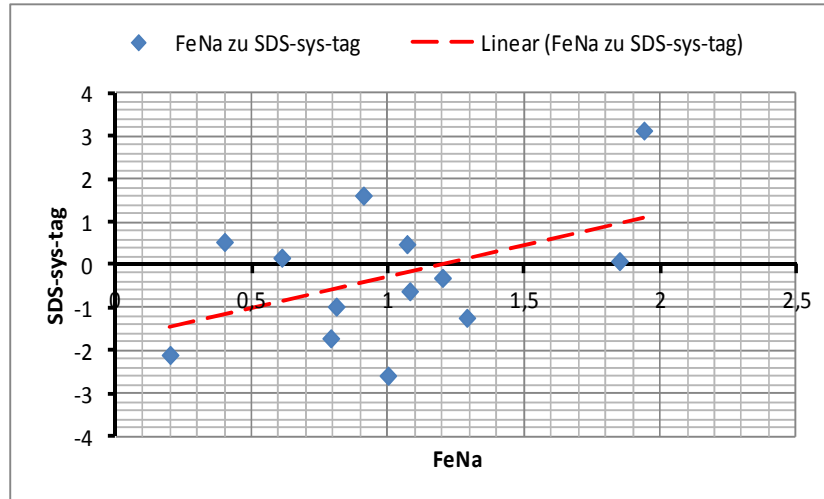


Abbildung 31 : FeNa versus SDS-sys-tag

Probanden	SDS	SDS	SDS	SDS	SDS	SDS	SDS	FeNa (%)
	24h-MAD	tag sys	tag dia	nacht sys	nacht dia	24h-sys	24h-dia	
82-09-01	0,66	-0,97	-0,27	1,59	2,66	-0,09	1,10	0,81
82-09-03	-1,06	-2,58	-1,17	-0,57	0,72	-2,03	-0,79	1
82-09-04	0,31	0,49	0,02	1,38	1,1	0,16	0,21	1,07
82-09-05	0,78	0,17	0,84	0,63	1,81	0,23	1,13	0,61
82-09-06	-1,02	-1,71	-0,85	-0,92	0,23	-1,65	-0,54	0,79
82-09-07	1,93	1,62	2,26	1,61	2,44	1,61	1,87	0,91
82-09-08	0,14	-0,3	-0,27	0,51	1	-0,27	-0,08	1,2
82-09-09	0,14	0,09	0,34	-0,09	-1,03	0,01	-0,08	1,85
82-09-10	2,35	3,14	2,16	0,25	1,3	2,32	2,02	1,94
82-09-11	-0,65	-1,23	-0,68	-1,35	-0,02	-1,38	-0,39	1,29
82-09-12	-0,51	-0,61	-0,18	-0,32	0,54	-0,98	-0,19	1,08

82-09-13	1,32	0,54	0,97	0,49	1,81	0,59	1,21	0,4
82-09-14	1,16	-2,1	-1,44	-0,92	0,55	-2,07	-1,07	0,2

Tabelle 11: 24h-ABPM und FeNa

Während die FeNa nicht mit der 24h-MAD korreliert (Abbildung 33), korreliert die FeCl mit 24h-MAD mit $p = 0,002$ und $r = -0,27$ (Abbildung 32). Die Ursache liegt, vermutlich in den Ausreißern von der FeNa-Messung (Probanden Nr. 7 und 10). Bei den beiden wurde auch ein erhöhter Blutdruck festgestellt. Ohne beide Ausreißer sieht man eine Korrelation.

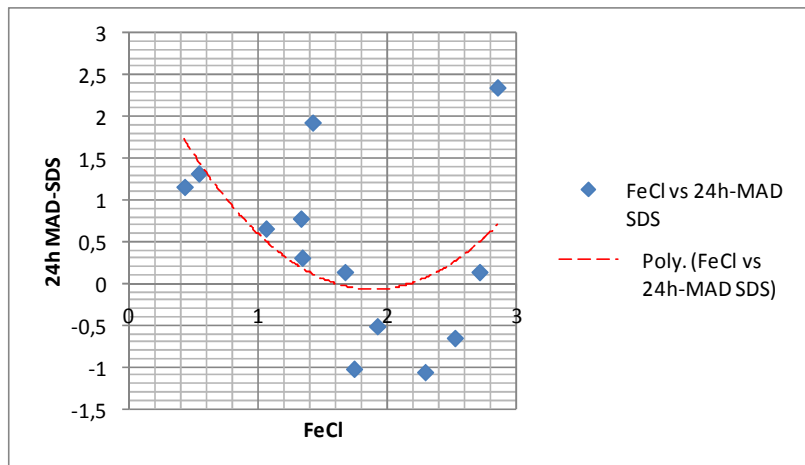


Abbildung 32 : FeCl versus 24h MAD-SDS

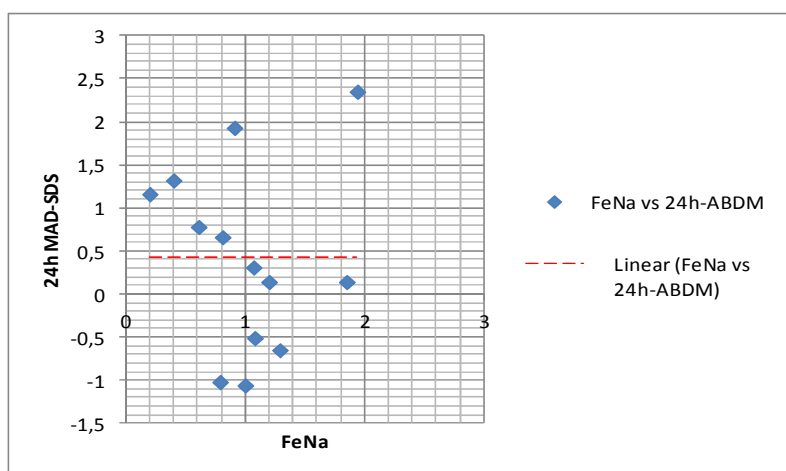


Abbildung 33: FeNa versus 24h MAD-SDS

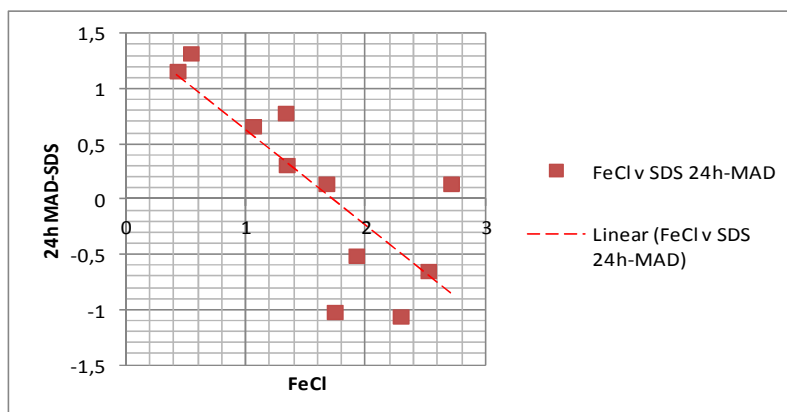


Abbildung 34 : FeCl versus 24h-MAD-SDS ohne Ausreißer

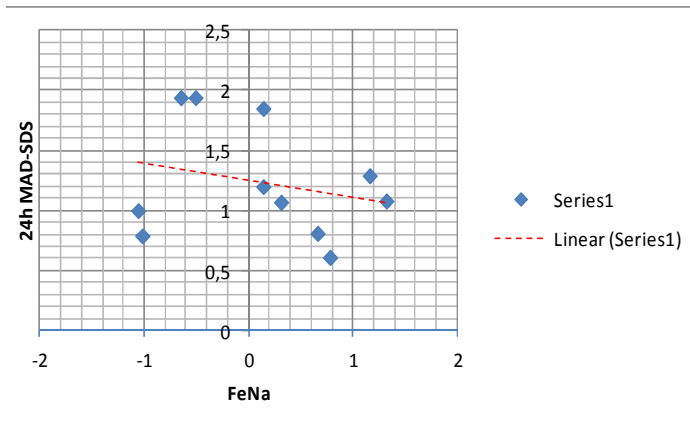


Abbildung 35 : FeNa versus 24h MAD-SDS ohne Ausreißer

4.5.3 KORRELATION ZWISCHEN 24H-ABPM UND BIA

Es zeigte sich keine Korrelation zwischen beiden Parametern.

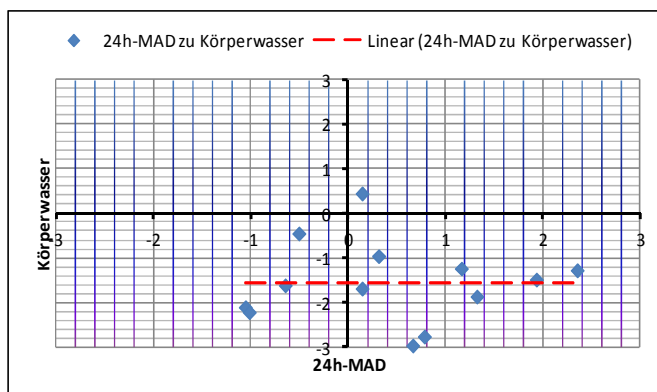


Abbildung 36 : 24h-MAD versus Körperwasser

4.5.4 KORRELATION DES KNOCHENSTOFFWECHSELS MIT ANDEREN PARAMETER

Patienten mit chronischer Nierenerkrankung weisen höhere cFGF-23 Werte auf als Nierengesunde. Es konnte gezeigt werden, dass eine Abnahme der Nierenfunktion mit erhöhten cFGF-23 Werten assoziiert ist. Hier unten sind Tabellen der Korrelationen zwischen Knochenstoffwechsel mit weiteren Parametern :

<i>Parameter</i>	<i>cFGF-23 (z-Score)</i>
------------------	--------------------------

	<i>p</i> -Wert	Korr.nach Pearson
GFR	<0,001	-0,54
Vit-D	<0,001	-0,17
PTH	<0,05	0,47

Tabelle 12 : Korrelation cFGF-23 mit Vit D und GFR

<i>Parameter</i>	<i>BAP (abs.Wert)</i>		<i>BAP (z-Score)</i>	
	<i>p</i> -Wert	Korr.nach Pearson	<i>p</i> -Wert	Korr.nach Pearson
TRAP5C (abs.Wert)	<0,05	0,9		
TRAP5C (z-Score)			0,25	0,53

Tabelle 13 : Korrelation BAP versus TRAP5C

<i>Parameter</i>	<i>BAP (z-Score)</i>		<i>TRAP5C (z-Score)</i>	
	<i>p</i> -Wert	Korr.nach Pearson	<i>p</i> -Wert	Korr.nach Pearson
Ca/Krea	0,86	0,49	0,04	0,01

Tabelle 14 : Korrelation Ca/Krea mit BAP und TRAP5C

<i>Parameter</i>	<i>Proteinurie</i>		<i>Albuminurie</i>	
	<i>p</i> -Wert	Korr.nach Pearson	<i>p</i> -Wert	Korr.nach Pearson
Fe-FetA	0,06	0,89	0,05	0,63

Tabelle 15 : Korrelation Fe-Fet A mit Proteinurie und Albuminurie

Nachfolgend sind ausgewählte Abbildungen zu sehen :

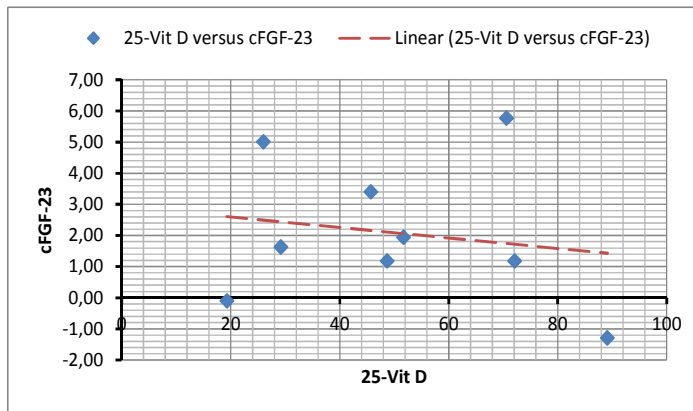


Abbildung 37 : 25-Vit D vs cFGF23

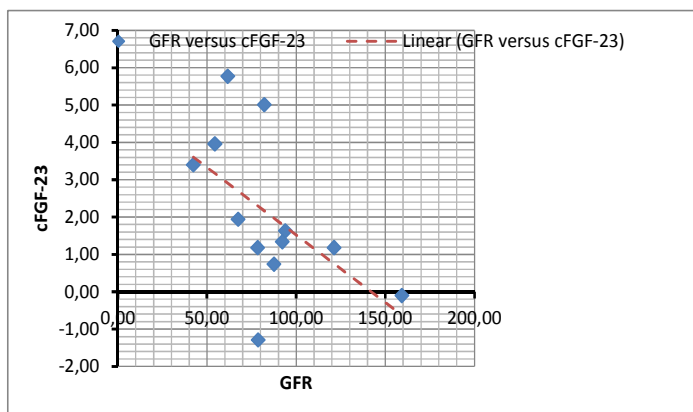


Abbildung 38 : GFR versus cFGF-23

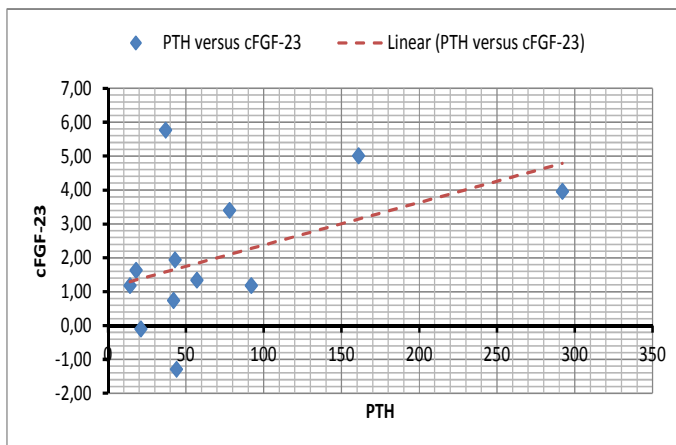


Abbildung 39 : PTH versus cFGF-23

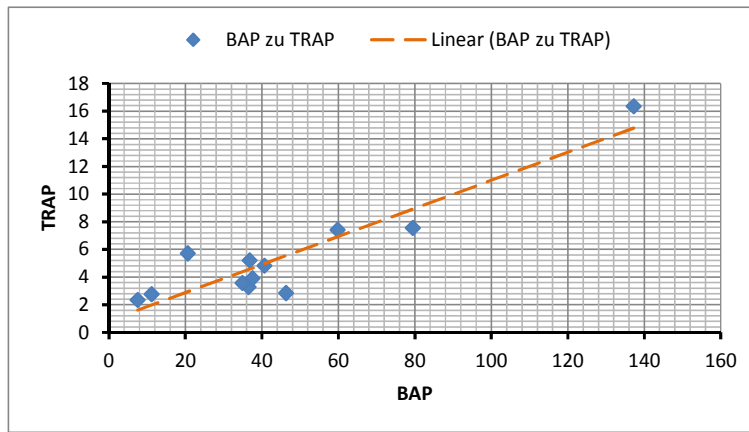


Abbildung 40 : BAP versus TRAP5C (abs. Wert)

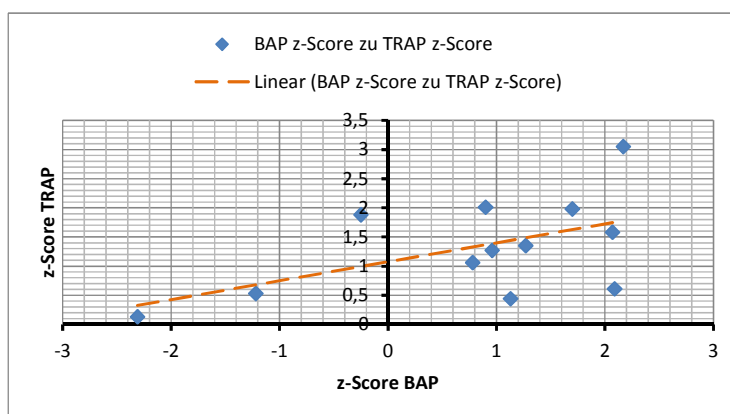


Abbildung 41 : BAP versus TRAP5C (z-Score)

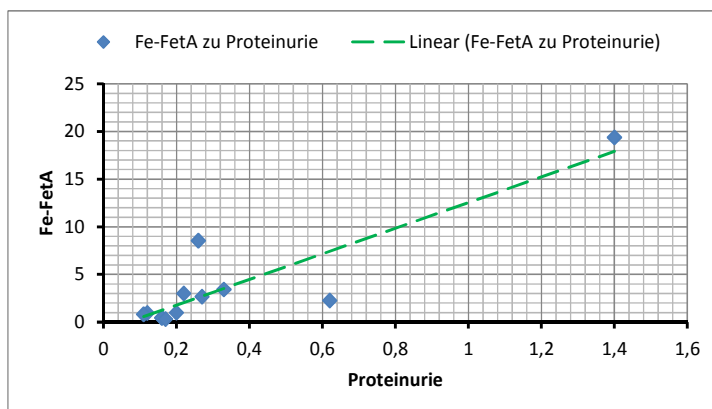


Abbildung 42 : Proteinurie versus FE-FetA

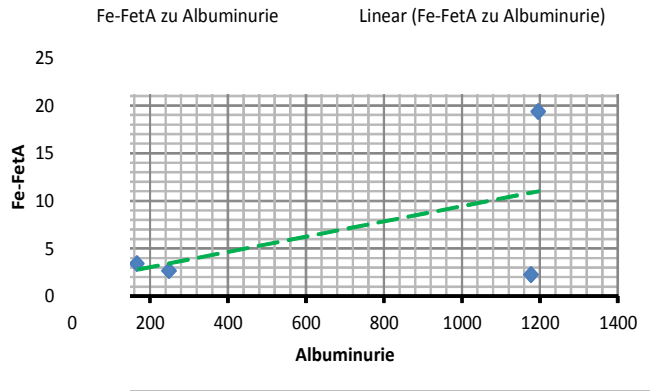


Abbildung 43 : Albuminurie versus FE-FetA

4.6 SONOGRAPHISCHE UNTERSUCHUNG DER NIEREN

Bei sonographischen Untersuchungen der Nieren wurde vor allem auf Zeichen für eine Nephrokalzinose geachtet, die Echogenität des Parenchyms wurde beschrieben, das Nierenvolumen ausgemessen, die Durchblutung berechnet und auf Hinweise für eine Abflussstauung geachtet.

Bei 8 Patienten (61,5 %) konnte eine Nephrokalzinose nachgewiesen werden. Die Unterteilung ließ sich in dieser Abbildung zeigen.

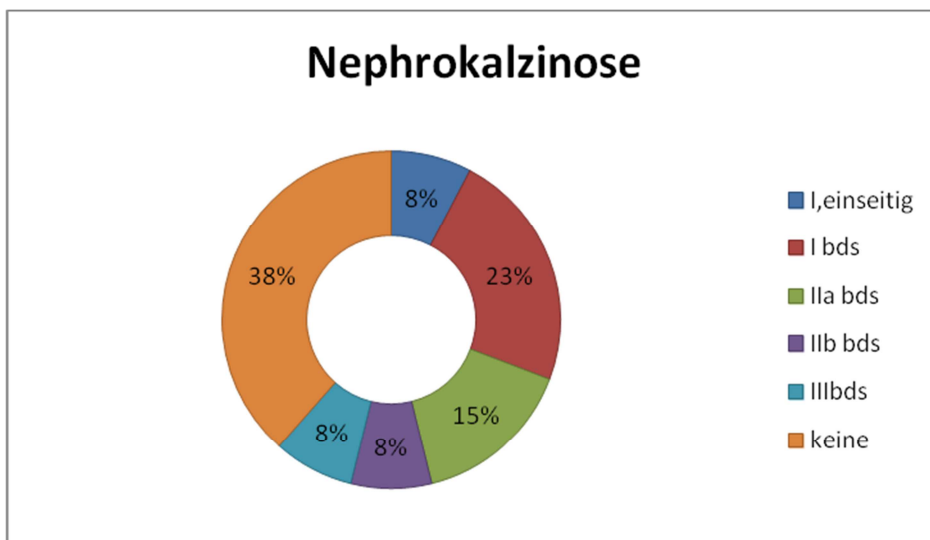


Abbildung 44 : Nephrokalzinose

5 DISKUSSION

5.1 STUDIENPLANUNG UND –DURCHFÜHRUNG

Die vorliegende Studie wurde im Sinne einer Nachuntersuchung als Querschnittstudie in der Universitätskinderklinik Marburg durchgeführt.

5.1.1 AUSWAHL DER PATIENTEN

Die Aufnahme der Patienten in die Studie unterlag den in Kapitel (3.1.1.) dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Das in die Studie aufgenommene Patientenkollektiv umfasste 13 Patienten (6 männlich, 7 weiblich). Die Altersverteilung betrug 16 - 29 Jahre. Der Altersmittelwert war 21,31 Jahre und alle Patienten wurden seit Geburt mit COX-Inhibitor (Indomethacin) therapiert. Dies bedeutet, dass die Patienten im Mittel 21 Jahre mit Indomethacin oder einem anderen COX-Inhibitor behandelt waren. Alle in die Studie aufgenommenen Patienten waren bereits vor Studienbeginn Patienten der Universitätskinderklinik Marburg, und schon seit langem in der Behandlung von Prof. Dr. med. G. Klaus.

5.1.2 PROBLEME BEI DER DURCHFÜHRUNG UND AUSWERTUNG

Vom ersten bis zum letzten Patienten dauerte die Studie circa zwei Jahre. Aus dem Patientengut der Universitätskinderklinik Marburg ergaben sich ca. 20 Patienten mit hereditärer Salzverlusttubulopathie, zu denen wir Kontakt aufnahmen. Die meisten Patienten brauchten ziemlich lange, um sich für oder gegen eine Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden. Eine Patientin hat sich zwei Jahre nach der ersten Kontaktaufnahme wieder gemeldet, nach dem die Proben für Knochenstoffwechsel schon nach Rostock versandt worden waren. Daher erfolgte die Auswertung für Knochenstoffwechsel nur für 12 Patienten.

Probleme bereiteten bei der Auswertung der Studie häufig die mangelnde Dokumentation der Patientendaten und fehlende Laborparameter. Trotz sorgfältiger Vorbereitung und Beobachtung der Patienten konnten einige Laborparameter nicht vollständig bestimmt werden. Am meisten fehlten die Parameter Vitamin D (sowohl 1,25 OH Vitamin D als auch 25-H-Vit D, Allerdings 1,25 OH Vitamin D mehr als 25-H-Vit D) und Cystatin C. Für die Bestimmung dieser drei Parameter mit dem Knochenstoffwechsel wurden zu den übrigen biochemischen Untersuchungen bei der routinemäßigen Blutentnahme noch zwei zusätzliche Serumröhrchen entnommen. Obwohl die Röhrchen voll aufgefüllt waren, meldete das Zentrallabor sie jedoch

leider als nicht genügende Proben. Somit ergaben sich keine Ergebnisse und eine Auswertung war nicht möglich. Dieses Problem galt für die Bestimmung der Vitamin D-Metabolite (1,25 OH Vitamin D und 25-H-Vitamin D) und Cystatin C.

5.2 NIERENFUNKTION

Eine normale Nierenfunktion erfordert die Aufrechterhaltung unterschiedlichster Funktionen wie renaler Blutfluss, glomeruläre Filtration, Sekretion und Reabsorption im proximalen und distalen Tubulus, sowie die Fähigkeit zu Konzentration und Dilution des Urins. Kein einzelner Labortest spiegelt all diese Funktionen wieder und einige Nierenerkrankungen betreffen eine Funktion mehr als andere. Auch nicht-renale Faktoren können Einfluss auf die physiologische Nierenfunktion nehmen.

Wie in der Einleitung geschrieben, ist die Entwicklung einer progredienten Niereninsuffizienz bei Patienten mit hereditärer Salzverlusttubulopathie Typ I-III im Gegensatz zu Typ IV in der Literatur nicht beschrieben. Es ist wohl keine längere Beobachtung bekannt. Als Zeichen der Nierenfunktionseinschränkung gilt in dieser Studie eine neue aufgetretene Mikroalbuminurie bzw. Proteinurie und eine GFR-Einschränkung.

Da es sich bei dieser Studie um eine Querschnittstudie handelt, wurden alle gewonnenen Daten nur zu einem einzigen Zeitpunkt erhoben, beobachtet wurde also die Häufigkeit. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, kann die Nierenschädigung bei Patienten mit hereditärer Salzverlusttubulopathie durch den renalen Salzverlust (Low-Sodium Low-potassium Nephropathie) beeinflusst werden. Es wird vermutet, dass die Nephrocalcinose oder die Medikation zusätzlich zur langfristig bestehenden Stimulation des Renin-Aldosteron-Systems und damit zur Entwicklung einer Schädigung beitragen könnte. Es wurde durch eine Studie zumindest bei chronischer Niereninsuffizienz bestätigt, dass die Angiotensin II vermittelnden Wirkungen an einer Beschleunigung des Funktionsverlust wesentlich beteiligt sind [Su Irene et al. 2000]. Umgekehrt wurde nachgewiesen, dass eine Behandlung mit ACE-Hemmern die Progression verlangsamt [Wühl et al. ESCAPE Studie, 2009].

Die Patienten nahmen während der Teilnahme an dieser Studie wie üblich ihre eigene Medikation, u.a. Indometachin und Kalium Brausetabletten. Die Studie wurde auch als Kontrolluntersuchung gesehen, so dass, wenn nötig, eine Dosisanpassung durchgeführt wurde.

5.2.1 SERUMELEKTROLYTE

Mit den Mittelwerten und Standardabweichungen für Natrium ($139 \pm 2,55$ mmol/l), Chlorid ($103,62 \pm 3,88$ mmol/l), Calcium ($2,26 \pm 0,17$ mmol/l), Phosphat ($1,25 \pm 0,38$ mmol/l) und Magnesium ($0,8 \pm 0,08$ mmol/l) befanden sich die Serumelektrolyte bei den antenatalem Bartter-Syndrom Patienten im Normbereich. Das Serumkalium ($3,05 \pm 0,48$ mmol/l) war dagegen auffällig erniedrigt, wie in der Vorgeschichte bekannt. Die chronische Hypokaliämie ist trotz enteraler Kaliumsubstitution mittels KCl-Tabletten oft nicht vollständig auszugleichen. Es wurde genau untersucht, ob durch Hyperaldosteronämie diese hohe Kaliumsekretion beeinflusst wird, oder ob das Problem in der Niere selbst vorliegt. Mit der Berechnung des TTKG wird die Kaliumsekretion der distalen Tubulusabschnitte evaluiert und damit kann die Netto-Aldosteronaktivität bzw. ob ein renaler Kaliumverlust besteht, abgeschätzt werden.

In Anbetracht der Voraussetzung zur Bestimmung des TTKG (die Urinosmolalität muss größer als die Serumsmolalität sein, oder zumindest >300 mosmol/kg) konnte leider diese Messung nur bei 3 Patienten zu einer aussagekräftigen Interpretation führen. Bei diesen drei Patienten wurde die Hypokaliämie durch einen renalen Kaliumverlust bestätigt.

5.2.2 URINELEKTROLYTE

Die Elektrolytausscheidung ist von der Elektrolytzufuhr über die Nahrung stark abhängig. Außerdem unterliegt die Ausscheidung tageszeitlichen Schwankungen, deshalb wurde zur aussagekräftigen Interpretation die fraktionelle Exkretion (FE) gemessen. Mittels Formel (5) wurde die Elektrolytausscheidung auf die Kreatininausscheidung und die Serumkonzentration des jeweiligen Salzes und des Kreatinin bezogen. Die Elektrolytausscheidung wird im Tubulussystem der Niere gesteuert, tubuläre Funktionsstörungen lassen sich an einer veränderten fraktionellen Exkretion erkennen. Während die freie Filtration von Natrium, Chlorid, Kalium und Phosphat im glomerulären System erfolgt, werden diese Elektrolyte im Tubulussystem fast vollständig resorbiert. Abhängig von der Zufuhr, wird nur ein geringer Teil (ca. 1 %) im Urin ausgeschieden.

Die Bestimmung der fraktionellen Natriumausscheidung erlaubt eine Differenzierung zwischen prärenalen und intra-/postrenalen Ursachen eines akuten Nierenversagens. Für die fraktionelle Natriumausscheidung (FE_{Na}) fand sich ein mit durchschnittlich $1,01 \pm 0,50$ % im Norm liegender Bereich. Niedrige FE_{Na} -Werte ($FE_{Na} < 1$ %) wiesen 6 Patienten (46,2 %) nach. Zur Interpretation der von der Norm abweichenden FE_{Na} -Werte wurde eine Literatur von Rascher und Steiß verwendet, in dem sie Ergebnisse < 1 % als Hinweis für ein prärenales Nierenversagen werteten

und Ergebnisse $> 3 \%$ als Zeichen auf ein akutes Nierenversagen deuteten. Typisch ist die erhöhte fraktionelle Natriumexkretion im Rahmen der akuten tubulären Nekrose. Da die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems auf einer renalen Minderperfusion reagiert, kann ein Volumenmangel bei verminderten FE_{Na} -Werten ursächlich sein. Von diesen sechs Patienten mit erniedrigten FE_{Na} -Werten waren jeweils 2 Patienten mit NKCC2-Defekt, ROMK-Defekt und CIC-Kb-Defekt. Die NKCC2, ROMK und CIC-Kb sind essentiell für die NaCl-Rückresorption. Kommt es nun durch die Mutation zu einem Funktionsverlust des NKCC2 oder des ROMK, so ist die Resorption von Chlorid als Voraussetzung für die Na^+ -, Ca^{2+} - und Mg^{2+} -Resorption nicht mehr möglich. Da so im kortikomedullären Interstitium der Niere kein osmotischer Konzentrationsgradient aufgebaut werden kann, geht auch die Fähigkeit der Niere zur Urinkonzentrierung zurück. Es handelt sich jedoch um eine eher moderate Hypostenurie, da kompensatorisch die Salzresorption im distalen Tubulus zunimmt. Eine Aktivierung des RAAS führt dann aufgrund der kompensatorischen Na^+ -Resorption und Exkretion von K^+ und H^+ zu einer hypokaliämischen Alkalose.

Cl^- verlässt die Zelle basolateral durch die Chloridkanäle CIC-Ka und CIC-Kb. Die Funktion dieser beiden Chloridkanäle ist von einem zusätzlichen Protein, β -Untereinheit Barttin, abhängig. Durch die Resorption von negativ geladenem Chlorid kommt es zu einer transepithelialen Potenzialdifferenz, was die parazelluläre Resorption von Ca^{2+} und Mg^{2+} antreibt. Wenn es nun zu einem CIC-Kb Funktionsverlust kommt, tritt derselbe Mechanismus wie oben beschrieben ein. Indomethacin, als unspezifischer COX-Hemmer, oder auch spezifische COX-2-Hemmer wie Rofecoxib oder Nimesulid wirken sich positiv auf die Erkrankung des antenatalen Bartter-Syndroms aus. Durch COX-2 Hemmung ist eine deutliche Abnahme der renalen PGE₂-Produktion zu sehen, außerdem senken sie das Urinvolumen, die renale Natriumausscheidung und den medullären Blutfluss in der Niere [Reinalter et al. 2002, Nüsing et al. 2001].

Hiermit könnte erklärt werden, dass Indomethacin die erniedrigten FE_{Na} -Werte mitbeeinflussen könnte.

Von 10 Patienten mit Hypokaliämie wies die Hälfte, also 5 Patienten eine erhöhte Kaliumausscheidung in mmol/d. Der Mittelwert und die Standardabweichung waren $87,31 \pm 53,61$ mmol/d und somit ein im Normbereich liegendes Ergebnis. Betrachtet man die FE_K wiesen 8 von 10 Patienten mit Hypokaliämie erhöhte FE_K -Werte auf. Mit $26,02 \pm 14,1 \%$ war der Mittelwert deutlich über den Norm. Durch den transtubuläre Kaliumgradient (TTKG) kann man zwischen einer renal verursachten von einer extrarenal verursachten Hyper-/Hypokaliämie unterscheiden. Der TTKG misst die Aldosteronwirkung im Sammelrohr. Alle

Patienten mit Hypokaliämie haben einen renalen Kaliumverlust. Dieser muss aber nicht Aldosteron-bedingt sein. Ansonsten müsste bei Hypokaliämie die Urin K-Konzentration ganz niedrig, d.h. fast null sein.

Die FE_{Na} , FE_{Cl} misst im Steady State die Ausscheidung der Elektrolyte relativ zur filtrierten Menge. Zu erwarten wäre bei Hypokaliämie eine $FE < 1\%$. In dieser Studie zeigten nur 2 Patienten mit ROMK-Defekt eine $FE < 1\%$. Die anderen befanden sich im Normbereich, das wird mit einem Mittelwert und einer Standardabweichung von $1,68 \pm 0,8 \%$ bestätigt. Außerdem zeigten diese 2 Patienten eine erniedrigte renale Chloridausscheidung.

Calcium wird aufgrund seiner Bindung an Plasmaproteine nur zu 60 % glomerulär filtriert. Der größte Teil wird im Tubulussystem, v.a. im proximalen Tubulus und im dicken aufsteigenden Teil der Henle-Schleife, resorbiert. So wird nur eine geringe Menge, bedarfsabhängig und hormonell gesteuert, im Urin ausgeschieden. Hieraus erklärt sich, dass Messungen der Calciumausscheidung im Spontanurin keine Aussagekraft haben. Die Calciumausscheidung wird deshalb als Calcium-Kreatinin-Quotient in Relation zur parallel gemessenen Kreatininausscheidung angegeben. Die Hyperkalziurie als Antwort auf die unfähige Chloridresorption, die für die Na^+ , Ca^{2+} - und Mg^{2+} - Resorption verantwortlich ist, wiesen 8 Patienten nach, wobei davon sechs eine Nephrokalzinose im Ultraschall zeigten. Die beiden anderen Patienten mit Nephrokalzinose hatten eine normale Calciumausscheidung.

Die sensitivste und verlässlichste Methode zur Bestimmung der renalen Phosphatausscheidung ist das tubuläre Transportmaximum für Phosphat TmP/GFR . Es wurde durch verschiedene Autoren [Brodehl et al. 1988, Alon et al. 1994, Stark et al. 1986] bewiesen, dass die Bestimmung der tubulären Phosphatreabsorption mittels Spontanurinproben (nach nächtlichem Fasten) und paralleler Messung von Serumphosphat und -kreatinin nach der Formel (8) sensitive und verlässliche Ergebnisse erbringt. Aufgrund einer sehr guten Korrelation zwischen den mittels Formel (7) berechneten Werten und den nach Phosphatbelastung gemessenen TmP/GFR -Werten kann auf eine orale oder parenterale Phosphatbelastung zur Bestimmung der maximalen Phosphatreabsorption verzichtet werden. In dieser Studie erfolgte keine Phosphatbelastung und da die Patienten nüchtern zur Blutentnahme kamen, ist von einer ausreichenden Fastenzeit auszugehen. Der Mittelwert lag bei $1,12 \text{ mmol/l}$ und die Standardabweichung bei $0,36 \text{ mmol/l}$. Somit finden sich Normwerte.

Die Normwerte für die FE_{Mg} liegen zwischen 5-20% [Schurek 2000, Silbernagl 2001]. Der Mittelwert lag bei unseren Patienten bei $6,4 \%$ mit einer Standardabweichung von $3,0 \%$ im Normbereich. Leichte Hypomagnesiämie zeigte sich bei zwei Patienten, wobei bei einem ein maximaler FE_{Mg} -Wert ($12,1 \%$) vorlag. Allerdings war der Mittelwert von Serummagnesium bei

0,80 mmol/l und die Standardabweichung bei 0,08 mmol/l und somit im normalen Referenzbereich.

5.2.3 KREATININ UND GFR

Das Serumkreatinin ist ein geeigneter Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion. Das im Muskelstoffwechsel gebildete Kreatinin wird fast vollständig durch glomeruläre Filtration ausgeschieden. Nur unbedeutende Mengen werden metabolisiert, tubulär sezerniert oder über die Darmschleimhaut abgegeben. Das Serumkreatinin spiegelt die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) aufgrund des Kreatinin-blinden Bereichs nur unzureichend wider, das bedeutet, der Kreatininwert wird erst dann zu einem empfindlichen Indikator, wenn die GFR um mindestens die Hälfte vermindert ist. In der vorliegende Studie wurde eine kurze MDRD-Formel (3) benutzt, die auf den Einbezug der Messwerte von Albumin und Harnstoff verzichtet. Die kurze Formel lässt eine Schätzung der GFR ebenso gut zu wie die ungekürzte Formel [Levey *et al.* 2000]. Die Formel wurde 2005 überarbeitet (siehe Methode, Formel 4), korrigiert bezieht sie nun auch die ethnische Rasse in Form des Faktors 1,21 ein. Die neue Leitlinie unterteilt die chronischen Nierenerkrankung anhand des GFR-Wertes in 5 Stadien. Wenn eine Proteinurie nachweisbar ist, gilt Stadium I ($GFR \geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$) als Nierenkrankheit mit normaler Nierenfunktion und Stadium II ($60\text{-}89 \text{ ml/min/1,73m}^2$) als Nierenkrankheit mit milder Nierenfunktionseinschränkung. Ist jedoch keine Proteinurie nachweisbar, dann zählt Stadium I als Normalbefund und Stadium II als milde Nierenfunktionseinschränkung, aber nicht als Nierenkrankheit.

Bei unseren Patienten fanden sich erhöhte Serumkreatininwerte bei 6 (46,15%) Patienten. Mit einem Mittelwert von 1,04 mg/dl und einer Standardabweichung von 0,34 mg/dl lagen die Ergebnisse leicht über den verwendeten Normwerten. Mittels MDRD-Formel (3) für Patienten ab 18 Jahren und Schwartz-Formel für Kinder und Jugendliche (2) wurde die GFR berechnet und hat zu folgenden Ergebnissen geführt :

- 2 Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz Stadium III
- 6 Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz Stadium II (mit Proteinurie)
- 1 Patient mit einer chronischen Niereninsuffizienz Stadium II (ohne Proteinurie, dies zählt als milde Nierenfunktionseinschränkung aber nicht als Nierenkrankheit)
- 3 Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz Stadium I (mit Proteinurie)
- 1 Patient mit einer normalen GFR

Ob die chronische Niereninsuffizienz bei diesen Patienten schon langfristig besteht, ist unklar. In der Datenbank der Klinik wurde bislang noch keine Dokumentation bezüglich Nierenveränderungen ausgewertet.

5.2.4 CYSTATIN C UND GFR

Eine frühzeitige Diagnostik einer Nierenfunktionsstörung wird immer wichtiger, da, wie schon von vielen Studien beschrieben, eine Nierenfunktionsstörung und/oder Proteinurie mit dem Risiko für Arteriosklerose und erhöhter Mortalität einhergehen kann. Cystatin C ist ein Plasmaprotein, das von allen kernhaltigen Zellen in konstanter Rate gebildet wird. Es wird glomerulär filtriert und im Tubulus reabsorbiert und metabolisiert. Die Serumkonzentration ist unabhängig von Muskelmasse und Geschlecht und somit gilt Cystatin C als ein guter Marker zur Beurteilung der Nierenfunktion. Ein Abfall der GFR hat einen Anstieg der Cystatin C-Konzentration im Serum bereits im „kreatinin-blinden Bereich“ zur Folge, während das Serumkreatinin erst ab einer Einschränkung der GFR um ca. 50% ansteigt. Die Bestimmung von Cystatin C wird nicht gestört durch erhöhte Serumkonzentration von Bilirubin, Ketonkörpern oder Blutglukose, auch nicht durch Medikamente wie Cyclosporin A oder ASS. Die Bestimmung im Serum ohne erforderliche 24h-Sammelurin hat eine große Bedeutung in der Pädiatrie.

Wie bei den Problemen bei der Durchführung bereits erwähnt, konnte leider die Bestimmung des Cystatin C nur von 10 Patienten durchgeführt werden. Erhöhte Cystatin C-Konzentration im Serum zeigte sich bei 6 von 10 Patienten. Der Mittelwert und die Standardabweichung ergaben $0,27 \pm 0,34$ mg/l und somit im normalen Referenzbereich. Mittels den Formel (9 & 10) ließ sich die Cystatin C-Clearance errechnen und zeigen folgende Ergebnisse :

- 3 Patienten mit einer CKD St. III :
 - 1 Patient war mittels MDRD-Formel auch unter CKD St. III diagnostiziert
 - 2 Patienten waren mittels MDRD-Formel unter CKD St. II diagnostiziert
- 5 Patienten mit einer CKD St. II (mit Proteinurie) :
 - 3 Patienten waren mittels MDRD-Formel auch unter CKD St. II diagnostiziert
 - 2 Patienten waren mittels MDRD-Formel unter CKD St. I diagnostiziert
- 1 Patient mit einer CKD St. II (ohne Proteinurie), somit eine milde Nierenfunktionschränkung ohne Nierenerkrankung, dies entspricht dem Ergebnis mittels MDRD-Formel.
- 1 Patient mit einer CKD St. I (mit Proteinurie).

Hier sieht man, dass die Ergebnisse mit Kreatinin oder mit Cystatin C zur Bestimmung der GFR unterschiedlich sind. Die Cystatin C ist ein empfindlicherer Parameter, daher sollten diese Ergebnisse eher berücksichtigt werden, als die Berechnung mittels Serumkreatinin.

5.2.5 PROTEIN

Die Eiweißausscheidung im Urin ist nicht nur von der Molekülgröße der Proteine, sondern auch von der glomerulären Funktion abhängig. Die Differenzierung der Proteinurie wird durch die unterschiedlichen Molekülmassen der Markerproteine möglich. Albumin und höhermolekulare Proteine werden durch das glomeruläre Filter zurückgehalten, während mikromolekulare Serumproteine (10-65 KD) glomerulär filtrierte und tubulär rückresorbiert werden. Es besteht aufgrund der unterschiedlichen Ausscheidung der kleineren Proteine eine starke Variabilität der Gesamteiweißausscheidung, sodass zusätzlich die Messung der Albuminausscheidung sinnvoll ist. Diese ergibt bei einer Störung der glomerulären Funktion trotz kompensatorisch verstärkter tubulärer Rückresorption erhöhte Werte. Bei einem tubulären Schaden ist die Rückresorption eingeschränkt, daher wird alpha-1-Mikroglobulin (32kD) vermehrt ausgeschieden, während die größeren Moleküle Albumin (67kD) und IgG vom intakten Glomerulum weitgehend zurückgehalten werden. Deshalb gilt Albumin als zuverlässiger Indikator einer selektiven glomerulären Schädigung. Bei der unselektiv glomerulären Proteinurie ist der Schaden fortgeschritten und zusätzlich ist IgG im Urin erhöht. Die Proteinurie-Typen nach BOESKEN unterscheiden zwischen selektiver (z.B. Minimal-changes-Nephritis) und unselektiver (z.B. Diabetische Nephropathie) glomeruläre Proteinurie, tubuläre Proteinurie (z.B. hereditäre Tubulopathie), unselektiv glomerulärer und komplett tubulärer Proteinurie (z.B. Diabetische Glomerulosklerose) und unselektiv glomerulärer partiell tubulärer Proteinurie (z.B. Hypertensive Nephrosklerose).

In dieser Studie wiesen 10 Patienten eine erhöhte Eiweißausscheidung (g/d) auf, der Mittelwert war mit 0,32 g/d doppelt so hoch wie die Normwerte (0,15 g/d), die Standardabweichung lag bei 0,35 g/d. Von diesen 10 wiesen 9 Patienten eine erhöhte Albuminausscheidung auf. Der Mittelwert und die Standardabweichung lagen bei $249,70 \pm 421,12$ mg/d. Die Zahl der Patienten mit pathologischer renaler Eiweißausscheidung liegt tatsächlich noch höher, dies zeigen die berechneten Protein/Kreatinin-Quotienten. Trotz normaler Eiweißausscheidung (<0,15 g/d) wiesen 2 Patienten einen erhöhten Protein/Kreatinin-Quotienten auf, zusammen mit 7 von 10 Patienten mit erhöhter Eiweißausscheidung, ergab sich bei 69,2% der Patienten (9/13) ein erhöhter Quotient aus Gesamteiweiß und Kreatinin.

Der Albumin/Kreatinin-Quotient war bei 7 Patienten erhöht. Alle Betroffenen wiesen auch einen erhöhten Protein/Kreatinin-Quotienten und eine erhöhte Eiweißausscheidung auf.

Eine tubuläre Beteiligung zeigte sich bei 5 von 10 Patienten mit Proteinurie. Es weist auf einen tubulären Schaden wie z.B. bei interstitiellen Prozessen hin. Da bei der aBS/HPS Erkrankung der Schaden am Tubulussystem liegt, war dieses Ergebnis zu erwarten.

5.2.6 NGAL

NGAL ist ein neuer spezifischer Parameter für einen tubulären Schaden. Der NGAL-Wert war bei 4 Patienten erhöht. Alle Betroffenen wiesen auch eine Nierenfunktionseinschränkung mittels Cystatin C-Clearance auf: 1 Patient mit CKD St.III, 2 Patienten mit CKD St.II, 1 Patient mit CKD St.I. Ob die NGAL-Bestimmung für aBS/HPS-Patienten zur frühzeitigen Entdeckung der Nierenfunktionsstörung gut geeignet ist, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, da nur 4 Patienten auffällige Werte zeigten, die mittels Cystatin C bzw. Kreatinin schon auf eine Nierenfunktionseinschränkung deuteten. Einerseits spricht das NGAL-Ergebnis für eine Zuverlässigkeit für Cystatin C als Indikator einer Nierenerkrankung. Von 4 Patienten mit erhöhtem NGAL-Wert fanden sich auch auffällige Cystatin C-Werte. Ein aussagekräftiges Ergebnis bezüglich der NGAL-Bestimmung für aBS/HPS-Patienten könnte man wahrscheinlich bei einer höheren Probeanzahl erwarten.

5.2.7 PROSTAGLANDIN, ALDOSTERON, RENIN UND ALDOSTERON/RENIN QUOTIENT

Wie in der Einleitung bereits beschrieben, kommt es bei aBS/HPS-Patienten zu einer exzessiv gesteigerten Prostaglandin E₂-Synthese und erhöhter Aldosteron- und Reninaktivität. Die frühzeitige Behandlung mit einem COX-Inhibitor (Indomethacin) ermöglicht eine Verbesserung der Symptomatik. In dieser Studie erhalten die Patienten die Therapie mit Indomethacin und Kaliumsubstitution schon seit der Geburt. COX-Inhibitoren hemmen die Enzyme Cyclooxygenase-1 und -2 (COX-1 und -2), die über den sogenannten Cyclooxygenase-Weg für die Synthese der Prostaglandine verantwortlich sind. Trotz Indomethacin wiesen 5 Patienten eine erhöhte PGE₂-Ausscheidung auf. Bei einer Patientin mit Aulin-Therapie (aufgrund des Schwangerschaftswunschs) fiel ein leicht erniedrigter Wert auf. Die 2 Patienten mit CKD St. III (nach GFR mit Serumkreatinin gerechnet) zeigten deutlich erhöhte Werte bis fast 22 bzw. 37 mal über der Norm. Aufgrund dessen erhielt man als Mittelwert und Standardabweichung Werte von $141,42 \pm 298,01$ ng/h/1,73m², die deutlich über den Normbereich liegen. Gute

Erfahrungen mit Indomethacin wurden durch die Studie von Seyberth dokumentiert [Seyberth et al. 1994]. Unsere Patienten waren auch zufrieden mit der Indomethacin-Therapie bis jetzt wurden keine negativen Erfahrungen dokumentiert.

Die Aldosteronaktivität war bei 9 Patienten, die Reninaktivität bei 10 Patienten erhöht. Sowohl eine erhöhte Aldosteron- wie auch Reninaktivität konnte man nur bei 7 Patienten finden. Die Aldosteron/Renin-Quotienten lagen bis auf eine Patientin mit Aulin im Normbereich. Es ließ sich eine signifikante schwache Korrelation zwischen Aldosteron und Serumkalium ($p=0,0003$ $r=0,08$) zeigen. Im Bezug auf TTKG fand es sich ein renaler Kaliumverlust bedingt durch Hyperaldosterismus.

Überblick der verschiedenen Parameter zur Beurteilung der Nierenfunktion

Probanden	Defekt	GFR	Cystatin C- Clearance	NGAL	Proteinurie	P/K Quotient	Albuminurie	A/K Quotient
1	NKCC2	82,10	64,1	160	0,20	193,37	102,96	99,45
3	CLCNKB	54,36		0,84	0,22	207,01	113,90	106,69
4	ROMK	78,66		50	0,16	79,49	45,50	22,26
5	CLC-KB	93,90	89,5	11	0,26	210,14	70,20	56,52
6	CLC-KB	159,23	147,2	111	0,12	142,57	18,15	22,40
7	NKCC2	42,30	48,8	44	1,40	1184,83	1195,60	1011,85
8	NKCC2	67,44	79,9	16	0,11	120,48	23,10	26,51
9	NKCC2	61,57	36	98	0,33	393,70	166,25	196,85
10	NKCC2	87,50	89,5	90	0,27	419,58	248,64	391,61
11	CLC-KB	121,25		9,2	0,16	89,82	28,60	16,47
12	NKCC2	78,41	56	4,7	0,17	89,61	36,30	19,71
13	ROMK	92,23	70,1	11	0,62	249,73	1177,20	473,40
14	ROMK	62,52	75,3	6,5	0,09	80,78	11	17,77

5.3 24-STUNDEN-BLUTDRUCKMESSUNG

Typisch für aBS/HPS-Patienten sind aufgrund ihre Salzverlusterkrankung normale bis leicht erniedrigte Blutdruckwerte [Bartter et al. 1962]. In einer retrospektiven Studie wurden bei Patienten mit Henlescher Schleifen-Erkrankung im Vergleich zur Normalbevölkerung leicht erhöhte Blutdruckwerte festgestellt [Kömhoff et al. 2006]. Dies war aufgrund des kontinuierlichen Salzverlustes überraschend, deshalb wurde eine Blutdruckuntersuchung mittels einer 24h-ABPM in dieser Studie durchgeführt. Eine arterielle Hypertonie im Kindesalter ist am häufigsten bedingt durch eine renale Krankheit, außerdem stellt die arterielle

Hypertonie einen wesentlichen kardiovaskulären Risikofaktor dar. Aufgrund einer Proteinurie bzw. nephroprotektiver Prophylaxe nehmen 2 Patienten (Proband 1 und 8) bereits Ramipril in niedriger Dosis (1x2,5 mg Ramipril). In der Vorgeschichte sind 2 Patienten (Proband 6 und 14) mit einer Mitralklappeninsuffizienz Grad I bekannt, erhalten aber keine Medikamente.

Mittels der Normwerte, die in der Software des verwendeten 24h-Blutdruckmessgerätes (Fa Spacelabs) sind, erhält man die Normwerte für Erwachsene. Eine neu aufgetretene arterielle Hypertonie konnte mittels 24h-ABPM bei 2 Patienten (Proband 7 und 10) festgestellt werden. Bei diesen 2 Patienten war weder eine arterielle Hypertonie noch die Einnahme von Ramipril in der Vorgeschichte bekannt. Beide wiesen eine ausgeprägte Proteinurie und eine Nierenfunktionseinschränkung auf. Die restlichen Probanden haben normale Blutdruckwerte. Von den gesamten Patienten ließ sich eine signifikante Korrelation zwischen fraktioneller Natriumexkretion mit systolischen SDS-Werte tagsüber zeigen. Es zeigte auch eine Korrelation zwischen fraktioneller Natriumexkretion mit 24h-MAD-SDS ohne Ausreißer (Probanden 7 und 10). Eine Hypothese bei diesem Fall ist, dass bei beiden die ausgeprägte Proteinurie zu einer Nierenfunktionseinschränkung führen kann, mit der eine arterielle Hypertonie oft einhergeht, wenn es zu anatomischen Veränderungen kommt.

Außerdem korreliert der 24h-MAD-SDS auch mit der absoluten Salzausscheidung. Hier könnte die ansteigende FeNa aufgrund hoher Salzzufuhr die Hypertonie bei Aktivierung des RAAS demaskieren. Eine erhöhte Natrium-Aufnahme erhöht das extrazelluläre Volumen, und um möglichst viel Salz und Wasser über die Niere auszuscheiden, wird der Blutdruck erhöht. Da es bei dieser Studie um eine Querschnittstudie geht, bei der eine Interpretation nur von einer einmaligen Untersuchung abhängig ist, wäre eine Wiederholung der Blutdruckmessung sinnvoll und der weitere Verlauf sollte beobachtet werden.

5.4 BIOELEKTRISCHE IMPEDANZANALYSE

Unter bioelektrischer Impedanzanalyse versteht man die Messung des elektrischen Widerstandes in einem organischen Körper. Das Verfahren der bioelektrischen Impedanzanalyse beruht auf folgendem Prinzip: ein mageres Gewebe ist ein guter elektrischer Leiter durch den großen Gehalt an Wasser und Elektrolyten, während Fettgewebe einen schlechten Leiter für Strom darstellt. Durch den menschlichen Körper wird Strom verschiedener Frequenzen geleitet und die dabei erzeugte Impedanz ermittelt. Die genaue Durchführung der bioelektrische Impedanzanalyse wurde in Kapitel Methode bereits erwähnt.

Mittels Bioelektrischer Impedanz-Messung wurde der Wasserhaushalt im Körper untersucht. Der Mittelwert des Alters war 21,31 Jahre und die Standardabweichung war 4,50 Jahre, betrachtet man nun die Körpergröße in Bezug auf das Alter erhielt man einen Mittelwert von 15,69 Jahre mit einer Standardabweichung von 3,58 Jahre und den Mittelwert des SDS-Wert (Körpergröße) von -0,80 mit einer Standardabweichung von 1,23. Anhand dieses Ergebnisses kann davon ausgegangen werden, dass die aBS/HPS-Patienten in dieser Studie durchschnittlich klein waren. Dieser Befund wird auf ihre Salzverlusterkrankung zurückgeführt.

Anhand dieser Ergebnisse ließ sich die dritte Fragestellung beantworten. Mit dem z-Score des Körperwassers von $-1,56 \pm 0,92$ (MW \pm SD) befanden sich die aBS/HPS-Patienten in dieser Studie in negativem Bereich. Die aBS/HPS-Patienten in dieser Studie waren auch schlanker, bestätigt durch den negativen z-Score der Magermasse ($-1,61 \pm 0,81$, MW \pm SD). Die enge Korrelation Körperwasser-Magermasse weist auf eine proportionale Reduktion des Körperwassers als auch der Masse auf Grund der verminderten Größe hin. Üblich ist die Anwendung der Bioelektrischen Impedanz-Analyse bei Dialysepatienten. In den letzten Jahren waren die Anwendungsgebiete für BIA für zwei Fragestellungen von großer Bedeutung: für die Bestimmung des Hydratationsstatus und die Diagnose und Charakterisierung einer Protein-Mangelernährung [Kushner *et al.* 1996]. Es gibt noch keine Literatur bezüglich der BIA-Anwendung bei Patienten mit Salzverlusttubulopathie. Unsere Ergebnisse lassen darauf schließen, dass ein kontinuierlicher Salzverlust bei aBS/HPS-Patienten zu einer proportionalen Reduktion des Körperwassers als auch der Magermasse führt.

5.5 KNOCHENSTOFFWECHSEL

Als Begleiterkrankungen einer chronischen Niereninsuffizienz zählen unter anderem Herzkrankheiten, sowie Gefäß- und Skelettsystemerkrankungen. Dies spiegelt sich in der neuen Krankheitsnomenklatur CKD-MBD (engl.: chronic kidney disease – mineral bone disorder) wieder. Für die Detektion entsprechender Begleiterkrankungen wie der renalen Osteopathie oder vaskulärer Kalzifikationen ist ein geeigneter Biomarker von Bedeutung. Gesucht sind billige Biomarker, die auch für Patienten wenig belastend sind und eine gute Vorhersage für das Vorliegen und die Schwere einer bestimmten Krankheit ermöglichen. In dieser Studie wurden sechs Parameter eines Biomarkers für Knochenstoffwechselstörungen untersucht. Wie im Kapitel Methode bereits beschrieben, erfolgte die Vorbereitung in unserem Labor, während die Bestimmung in Universität Rostock stattfand. Aus den ermittelten Daten wurde mittels Formel (13) ein z-Score (Standardisierte Zahl) berechnet. Anhand der

Knochenstoffwechselergebnisse soll die vierte Fragestellung beantwortet werden, inwieweit Patienten mit antenatalem Bartter-Syndrom vermehrt zu Kalzifikationen oder Knochenstoffwechselstörungen neigen, wenn es begleitend zu einer Nierenfunktionsstörung kommt.

Als renale Osteopathie wurde eine chronische Nierenerkrankung assoziiert mit Störungen des Mineralstoffwechsels und Skelettsymptome verstanden. Sie entsteht durch die Kombination eines sekundären Hyperparathyreoidismus mit Elektrolytstörungen und einer Vitamin-D-Hormon-Stoffwechselstörung. Die erhöhten Parathormonkonzentration im Serum verursachen am Knochen eine Verschiebung des Osteoblasten / Osteoklasten Gleichgewichtes zugunsten der Osteoklasten mit daraus resultierender Ostitis fibrosa.

Trotz fehlender Vit-D Parameter bei drei Patienten lag der Mittelwert und die Standardabweichung im Normbereich. Außerdem waren Serumphosphat- und Serumkalziumwerte normal. Anhand des z-Score wurde eine erhöhte cFGF-23 festgestellt, während sich für andere Parameter keine auffälligen Ergebnisse zeigten. Eine erhöhte cFGF-23 finden sich bei Patienten mit chronischer Niereinsuffizienz. Es ist davon auszugehen, dass eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate zu einer vermehrten FGF-23-Expression führt. Diese Aussage trifft auch für unseren Patienten zu. Die fünf Patienten, mit einem z-Score über 1,88 (97.Perzentile) hatten entweder CKD St. II oder CKD St. III (Probanden 1, 2, 7, 8, 9). Der z-Score der cFGF-23 wies eine negative signifikante Korrelation mit der GFR auf.

Ob es bei den aBS/HPS-Patienten durch den chronischen Elektrolytverlust zu einem veränderten Knochenstoffwechsel kommt, könnte durch erhöhte cFGF-23 und Parathormonwerte möglich erscheinen. Bei den Röntgenuntersuchungen der linken Hand wurden aber keine auffällige Befunde dokumentiert. Die positive Korrelation zwischen cFGF-23 und PTH zeigt, dass die chronischen Elektrolytverluste bei den Patienten mit aBS/HPS zu einem veränderten Knochenstoffwechsel beitragen können.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Das antenatale Bartter-Syndrom, auch Hyperprostaglandin E-Syndrom genannt, ist eine angeborene, autosomal-rezessiv vererbte Salzverlusttubulopathie, die durch Mutationen in den Genen für die Proteine NKCC2, ROMK, Barttin oder ClC-Kb hervorgerufen werden kann. Klinisch ist ein massiver Elektrolytverlust mit Hypokaliämie, hypochlorämischer Alkalose und Hyperkalziurie (je nach Typ) zu beobachten. Außerdem kommt es zu einer stark gesteigerten Reninaktivität und erhöhten PGE₂-Ausscheidung. Unbehandelt verläuft diese Erkrankung tödlich, deshalb ist eine frühzeitige Therapie (meistens seit Geburt) mit COX-Inhibitoren (Indomethacin) und ausreichender Flüssigkeitszufuhr notwendig, um die Symptomatik zu unterdrücken. Die aBS/HPS-Patienten haben normalerweise aufgrund ihres kontinuierlichen Salzverlusts normotensive Blutdruckwerte. Eine Studie aus dem Jahr 2006 widerspricht dieser Aussage, da es bei Patienten dieser Studie trotz renalem Salzverlust zu erhöhtem Blutdruck kam.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war in erster Linie die Nachuntersuchung der Nierenfunktion bei Patienten mit aBS/HPS im jungen Erwachsenenalter. Außerdem sollten die Nebenkriterien, wie die Häufigkeit einer arteriellen Hypertonie, Körperwasserverminderung und Knochenstoffwechselstörungen, überprüft werden.

In dieser Studie wurden insgesamt 13 Patienten im jungen Erwachsenenalter mit antenatalem Bartter-Syndrom untersucht. Es waren 6 männliche und 7 weibliche Patienten mit einem Altersmittelwert von 21,31 Jahren beteiligt. Die Gendefektsverteilung ergab für 6 Patienten NKCC2, 3 Patienten ROMK und 4 Patienten ClC-Kb. Es wurden die verschiedenen Nierenfunktionsparameter, eine Blutdruckmessung mittels 24-Stunden-ABPM, eine bioelektrische Impedanzanalyse und verschiedene Knochenstoffwechselparameter untersucht und die Ergebnisse ausgewertet.

Die 24-Stunden-ABPM ist eine gut akzeptierte und häufig eingesetzte Methode zur Diagnosesicherung und Therapiekontrolle bei Vorliegen einer arteriellen Hypertonie. Die Auswertung der Ergebnisse aus der 24-Stunden-ABPM erfolgte mittels Berechnung der zugehörigen Standard-Deviation-Score nach Körpergröße (SDS_{height}), da diese im Gegensatz zu den Blutdruckmesswerten normalverteilt sind und einen Vergleich der Werte untereinander ermöglichen. Die gleiche Berechnungsmethode wurde auch für die Auswertung der Knochenstoffwechselparameter angewendet. Die Auswertung der Bioelektrischen Impedanz Analyse erfolgte auch mittels der Berechnung des z-Scores, allerdings mit anderen Formeln.

Die Ergebnisse der Nierenfunktionsparameter zeigten eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate bei 9 von 13 Patienten. Die Häufigkeit einer Proteinurie bei aBS/HPS-Patienten war mit 10 von 13 Patienten zumindest in dieser Studie relativ hoch. Die Hälfte, also 5 von 10 Patienten, zeigten eine tubuläre Beteiligung. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) korreliert negativ mit der Proteinurie ($r = -0,4$ $p < 0,01$). NGAL als spezifische tubuläre Schädigung war bei 4 Patienten erhöht. Aufgrund der geringen Anzahl der Probanden konnte keine sichere Aussage bezüglich NGAL als geeignetem Parameter zur Früherkennung einer Nierenfunktionseinschränkung bei aBS/HPS-Patienten getroffen werden.

Erhöhte systolische Blutdruckwerte tagsüber wiesen nur 2 Patienten auf. Es gibt eine signifikante Korrelation zwischen Fe_{Na} mit SDS-systolischen-tagsüber-Werten.

Außerdem wurde anhand der z-Scores ein vermindertes Körperwasser bei aBS/HPS-Patienten bestätigt. Das Körperwasser korrelierte stark signifikant mit der Magermasse. Die aBS/HPS-Patienten wiesen eine unterdurchschnittliche Körpergröße auf, zumindest trat diese Beobachtung in der dieser Arbeit zugrunde liegenden Studie auf. Bestätigt wurde dies durch den signifikanten Unterschied zwischen Alter und Height of Alter.

Die verminderte glomeruläre Filtrationsrate führt zur erhöhten cFGF-23-Expression, es gab hier eine negative signifikante Korrelation zwischen cFGF-23 mit der GFR. Eine Knochenstoffwechselstörung erscheint aufgrund erhöhtem cFGF-23 und PTH möglich. Allerdings blieben die anderen Biomarker des Knochenstoffwechsels im Normbereich.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die vorliegende Arbeit die folgende Aussagen zulässt:

- Eine langsam progrediente Nierenschädigung bei aBS/HPS-Patienten erscheint möglich.
- Eine arterielle Hypertonie bei aBS/HPS-Patienten konnte nicht bestätigt werden.
- Eine proportionale Reduktion des Körperwasser als auch der Magermasse konnte bei aBS/HPS-Patienten aufgrund des kontinuierlichen Elektrolytverlusts nachgewiesen werden.
- Der chronische Elektrolytverlust könnte zu einem veränderten Knochenstoffwechsel in Bezug auf cFGF-23 und PTH führen.

6.1 SUMMARY

The antenatal Bartter's syndrome, also known as the Hyperprostaglandin E syndrome (HPS), is a congenital, autosomal recessively inherited salt losing tubulopathy, evoked by mutations in the genes of the proteins NKCC2, ROMK, Barttin, or CIC-Kb.

Clinically, a massive electrolyte loss with hypokalemia, hypochloremic acidosis, and hypercalciuria can be seen (depending on type). In addition, there is a highly increased renin activity, and increased PGE2 secretion.

If not treated, this disease is fatal and can lead to the death of the affected child. Based on this fact, an early treatment (normally from birth) with a COX inhibitor (indomethacin) and sufficient salt and water intake is very important in order to suppress the symptoms.

The aBS / HPS patients usually have normotensive values due to their continuous salt loss. However a study from 2006 contradicts this statement. This study states, that despite renal salt loss, elevated blood pressure were found among patients in respected study.

The aim of this study was primarily to follow-up the renal function in patients with aBS / HPS in young adulthood. In addition, the secondary criteria, such as the frequency of arterial hypertension, body water, degradation, and bone metabolism disorder, are reviewed as well. In this study, a total of 13 patients in young adulthood with antenatal Bartter's syndrome were studied and observed. There were 6 male and 7 female patients with the average age of 21.3 years. The genetic defect distribution showed 6 patients with NKCC2, 3 patients with ROMK and 4 patients with CIC-Kb. The various renal function parameters, blood pressure measurement with 24-hour ABPM, a bioelectrical impedance analysis, and various metabolic bone parameters were examined and the results were evaluated.

The 24-hour ABPM is a well accepted and frequently used method for diagnosis and therapy control in the presence of arterial hypertension. The evaluation of the results from the 24-hour ABPM was performed by calculating the associated standard deviation scores on body size (SDS height), as these are normally distributed in contrast to the blood pressure readings. With this method, the value of the patients can be compared with ease. The same method of calculation was also performed for the evaluation of bone metabolism. For the evaluation of bioelectrical impedance, analysis was performed by means of calculating the z-score, only with a different formula.

The results of renal function parameters showed a decreased glomerular filtration rate in 9 of 13 patients. The incidence of proteinuria in aBS / HPS patients was quite high, at least in this study

with 10 of 13 patients. 5 of these 10 patients showed renal tubular involvement. The glomerular filtration rate (GFR) is negatively correlated with proteinuria ($r = -0.4$ $p < 0.01$).

NGAL was raised as a specific tubular injury marker in 4 patients. Due to the low number of patients, no strong statement could be made regarding NGAL as a suitable parameter for an early detection of kidney function reduction in aBS/HPS patient. Increased systolic blood pressure values during the day were observed only in 2 patients. However, there is a significant correlation between FeNa with SDS-systolic-day values. In addition, based on z-score, a reduced body water aBS / HPS were confirmed in this study. The body water was strongly correlated with lean mass. Most of the patients with aBS/HPS have small body height, at least this fact is observed in this study. It was also confirmed by a significant difference between age and height of age.

The decreased glomerular filtration rate leads to increased cFGF-23 expression, and beside that there was a significant negative correlation between cFGF-23 with GFR. A metabolic disorder appears to be possible due to increased cFGF-23 and PTH. In the other hand, the other biomarkers of bone metabolism are in the normal range.

At the end of this study, the following statements can be summarized:

- A slowly progressive renal damage in aBS/HPS patient seems possible
- Arterial hypertension in aBS/HPS patient was not confirmed
- A proportional reduction of body water and lean body mass in aBS/HPS patients has been confirmed, possibly due to continuous loss of electrolyte
- Due to chronic electrolyte loss, this disease could lead to a change in metabolic bone defect specially in cFGF-23 and PTH

1. Alon U, Hellerstein S. (1994) Assessment and interpretation of the tubular threshold for phosphate in infants and children. *Pediatr Nephrol* 1994 8(2): 250-251
2. Bartter FC, Pronove P, Gill JR, MacCardle RC. (1962) Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis: a new syndrom. *Am J Med* 33: 811-828
3. Brennan TMH, Landau D, Shalev H, Lamb F, Schutte BC, Walder RY, Mark AL, Carmi R, Sheffield VC. (1998) Linkage of Infantile Bartter Syndrome with Sensoneural Deafness to Chromosome 1p. *Am J Hum. Genet.* 62: 355-361
4. Brodehl J, Krause A, Hoyer PF. (1988) Assessment of maximal tubular phosphate reabsorption: comparison of direct measurement with the nomogram of Bijvoet. *Pediatr Nephrol* 2(2): 183-189
5. Deschenes G, Burguet A, Guyot C, Hubert P, Garabedian M, Dechaux M, Loirat C, Broyer M. (1993) Antenatal form of Bartter's syndrome. *Ann Pediatr* 40(2): 95-101
6. Diaz LN, Garin EH. (2007) Comparison of ambulatory blood pressure and Task Force criteria to identify pediatric hypertension. *Pediatr Nephrol* 22(4): 554-558
7. Estevez R, Boetgger T, Stein V, Birkenhager R, Otto E, Hildebrandt F, Jentsch TJ. (2001) Barttin is a Cl⁻ channel beta-subunit crucial for renal Cl⁻ reabsorption and inner ear K⁺ secretion. *Nature* 414: 558-561
8. Ethier JH, Kamel KS, Magner PO, et.al. (1990) The transtubular potassium concentration in patients with hypokalaemia and hyperkalaemia. *Am J Kidnes Dis* 15: 309
9. Fanconi A, Schachenmann G, Nussli R, Prader A. (1971) Chronic hypokalaemia with growth retardation, normotensive hyperrenin-hyperaldosteronism ("Bartter's syndrome"), and hypercalciuria : report of two cases with emphasis on natural history and catch-up growth during treatment. *Helv Paediatr Acta* 26: 144-163
10. Filler G, Lepage N. (2003) Should the schwartz formula for estimation of GFR be replaced by Cystatin C-Formula? *Pediatr Nephrol* 18: 981-985
11. Fischer DC, Mischek A, Wolf S, Rahn A, Salweski B, Kundt G, Haffner D. (2011) Pediatric reference values for the C-terminal fragment of fibroblast-growth factor-23, sclerostin, bone-specific alkaline phosphatase, and isoform 5b of tartrate resistant acid phosphatase

12. Furuya D, Kaneko R, Yagihashi A, Endoh T, Yajima T, Kobayashi D, Yano K, Tsuda E, Watanabe N. (2001) Immuno-PCR Assay for Homodimeric Osteoprotegerin. *Clinical Chemistry* 47: 1475-1477
13. Giebisch G. (1998) Renal potassium transport: mechanisms and regulation. *Am J Physiol* 43: F817-833
14. Gitelman HJ, Graham JB, and Welt LG. (1966) A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians* 79: 221-233
15. Greger R. (1985) Ion transport mechanisms in the thick ascending limb of Henle's loop of mammalian nephron. *Physiol Rev* 65: 760-797
16. Gutierrez OM, Mannstadt M, Isakova T, Rauh-Hain JA, Tamez H, Shah A, Smith K, Lee H, Thadhani R, Juppner H, Wolf M. (2008) Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 359: 584-592
17. Hebert SC. (2003) Bartter syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 12: 527-532
18. Horak P, Jeck N, Frysak Z, Zadrazil J. (2005) Gitelman's syndrome in late adulthood. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63: 697-699
19. Hornsby JL, Mongan PF, Taylor AT, Treiber FA. (1991) "White coat"- hypertension in children. *J Fam Pract* 33 (6): 617-623
20. International Collaborative Study Group for Bartter-like Syndromes. (1997) Mutations in the gene encoding the inwardly-rectifying renal potassium channel, ROMK, cause the antenatal variant of Bartter syndrome: evidence for genetic heterogeneity. *Hum. Mol. Gen.* 6: 17-26
21. Ix JH, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ali S, Ketteler M, Whooley MA. (2006) Association between human fetuin-A and the metabolic syndrome: data from the Heart and Soul Study. *Circulation* 113: 1760-1767
22. Jean G, Terrat JC, Vanel T, Hurot JM, Lorriaux C, Mayor B, Chazot C. (2009) High levels of serum fibroblast growth factors (FGF)-23 are associated with increased mortality in long haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 24: 2792-2796
23. Jeck N, Reinalter SC, Henne T, Marg W, Mallmann R, Pasel K, Vollmer M, Klaus G, Leonhardt A, Seyberth HW, Konrad M. (2001) Hypokalemic salt-losing tubulopathy with chronic renal failure and sensorineural deafness. *Pediatrics* 108: E5
24. Jeck N, Schlingmann KP, Reinalter SC, Komhoff M, Peters M, Waldegger S, Seyberth HW. (2005) Salt handling in the distal nephron: lessons learned from inherited human disorders. *Am J Physiol Integr Comp Physiol* 288: R782-795

25. Karolyi L, Koch MC, Grzeschik KH, Seyberth HW. (1998) The diuretic - and Bartter-like saltlosing tubulopathies. *Nephrol Dial Transplant* 15 Suppl 6: 19-20
26. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnen AH, Böhm R, Metzger T, Wanner C, Jahnke-Dechent W, Floege J. (2003) Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 361: 827-833
27. Köckerling A, Konrad M, Seyberth HW. (1998) Hereditäre Tubulopathien mit Diuretika-ähnlichem Salzverlust. *Dt Ärztebl* 95A: 1841-1846
28. Kömhoff M, Klaus G, Nazarowa S, Reinalter SC, Seyberth SW. (2006) Increased systolic blood pressure with rofecoxib in congenital furosemid-like salt loss. *Nephrol Dial Transplant* 21: 1833-1837
29. Konrad M, Leonhardt A, Hensen P, Seyberth HW, Köckerling A. (1999) Prenatal and postnatal management of hyperprostaglandin E syndrome after genetic diagnosis from amniocytes. *Pediatrics* 103: 678-683
30. Kushner RF, de Vries PM, Gudivaka R. (1996) Use of bioelectrical impedance analysis measurements in the clinical management of patients undergoing dialysis. *Am J Clin Nutr* 64: 503S-9S.
31. Kyle UG, Bosaeus I, Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia N, Gomez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AMW, Pichard C. (2004) Bioelectrical Impedance Analysis-Part II: Utilization in clinical practice. *Clin Nutrition* 23: 1430-1453
32. Landau D, Shalev H, Ohaly M, Carmi R. (1995) Infantile variant of Bartter-Syndrome and sensorineural deafness: a new autosomal recessive disorder. *Am J Med Genet* 62: 355-361
33. Larsson T, Nisbeth U, Ljunggren O, Juppner H, Jonsson KB. (2003) Circulating concentration of FGF-23 increases as renal function declines in patients with chronic kidney disease, but does not change in response to variation in phosphate intake in healthy volunteers. *Kidney Int* 64: 2272-2279
34. Larsson A, Malm J, Grubb A, Hansson L-O. (2004) Calculation of glomerular filtration rate expressed in ml/min from plasma Cystatin C values in mg/l. *Scand J Clin Lab Invest* 64: 25-30
35. Lebreton JP, Joisel F, Raoult JP, Lannuzel B, Rogez JP, Humbert G. (1979) Serum concentration of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process:

- evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant. *J Clin Invest* 64: 1118-1129
36. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. (1999) A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130: 461-470
 37. Levey AS, Greene T, Kusek JW, Beck GJ, Group MS. (2000) A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine. *Am SocNephrol* 11: A0828
 38. Levey AS et al. (2005) Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Intern* 67: 2089-2100
 39. Lipton A, Ali SM, Leitzel K, Chinchilli V, Witters L, Engle L, Holloway D, Bekker P, Dunstan CR. (2002) Serum Osteoprotegerin Levels in Healthy Controls and Cancer Patients. *Clinical Cancer Research* 8: 2306-2310
 40. Li X, Zhang Y, Kang H, Liu W, Liu P, Zhang J, Harris SE, Wu D. (2005) Sclerostin binds to LRP 5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem* 280: 19883-19887
 41. Mackie FE, Hodson EM, Roy LP, Knight JF. (1996) Neonatal Bartter syndrome - use of indomethacin in the newborn period and prevention of growth failure. *Pediatr Nephrol* 10: 756-758
 42. Martin JT. (2002) Manipulating the environment of cancer cells in bone: a novel therapeutic approach. (Commentary). *J Clin Invest* 110: 1399-1401
 43. Naesens M, Steels P, Verberckmoes R, Vanrenterghem Y, Kuypers D. (2004) Bartter's and Gitelman's syndromes: From Gene to Clinic. *Nephron Physiol* 96: 65-78
 44. Nozue T, Kobayashi A, Kodama T, Uemasu F, Endoh H, Sako A, Takagi Y. (1992) Pathogenesis of cyclosporine-induced hypomagnesemia. *J Pediatr* 120(4): 638-640
 45. Nüsing RM, Reinalter SC, Peters M, Kömhoff M, Seyberth HW. (2001) Pathogenetic role of cyclooxygenase-2 in hyperprostaglandin E syndrome / antenatal Bartter syndrome: Therapeutic use of the cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide. *Clin Pharmacol Ther* 70: 384-390
 46. Nüsing RM, Seyberth HW. (2004) The role of cyclooxygenases and prostanoid receptors in furosemide-like salt losing tubulopathy: the hyperprostaglandin E syndrome. *Acta Physiol Scand* 181: 523-528

47. Ohlsson A, Sieck U, Xumming W, Akhtar M, Serenius F. (1984) Bartter syndrome associated with hydramnios, prematurity, hypercalciuria and nephrocalcinosis. *Acta Paediatr Scand* 73: 868-874
48. Peters M, Ermer S, Jeck N, Derst C, Pechmann U, Weber S, Schlingmann KP, Seyberth HW, Waldegger S, Konrad M. (2003) Classification and rescue of ROMK mutations underlying hyperprostaglandin E syndrome / antenatal Bartter syndrome. *Kidney Int* 64: 923-932
49. Proesmans W, Devlieger H, Assche AV, Eggermont E, Vandenberghe K, Lemmens F, Sieprath P, Lijnen P. (1985) Bartter syndrome in two siblings - antenatal and neonatal observations. *Int J Paediatr Nephrol* 6: 63-70
50. Quelle1:
http://www.med4you.at/laborbefunde/referenzwerte/referenzbereiche_phosphat.htm
51. Quelle2: <http://labor-duesseldorf.de/?p=5&b=P&i=1451>
52. Reinalter SC, Gröne HJ, Konrad M, Seyberth HW, Klaus G. (2001) Evaluation of long-term treatment with indomethacin in hereditary hypokalaemic salt-losing tubulopathies. *J Pediatrics* 139: 398-406
53. Reinalter SC, Jeck N, Brochhausen C, Watzer B, Nüsing RM, Seyberth HW, Kömhoff M. (2002) Role of cyclooxygenase-2 in hyperprostaglandin E syndrome / antenatal Bartter syndrome. *Kidney Int* 62: 253-260
54. Rodriguez-Soriano J. (1998) Bartter and related syndromes: the puzzle is almost solved. *Paediatr Nephrol* 12: 315-327
55. Rosenbaum P, Hughes M. (1957) Persistent, probably congenital, hypokalemic metabolic alkalosis with hyaline degeneration of renal tubules and normal urinary aldosterone (1957) *Am J Dis Child* 94: 56
56. Ross PD, Knowlton W. (1998) Rapid bone loss is associated with increased levels of biochemical markers. *J Bone Miner Res* 13: 297-302
57. Rudin A, Sjogren B, Aurell M. (1984) Low urinary calcium in Bartter's syndrome. *N Engl J Med* 310: 1190
58. Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, Muller-Esterl W, Schinke T, Jahnke-Dechent W. (2003) The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glyco-protein/fetuin A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 112: 357-366

59. Schlingmann KP, Konrad M, Jeck N, Waldegger P, Reinalter SC, Holder M, Seyberth HW, Waldegger S. (2004) Salt wasting and deafness resulting from mutations in two chloride channels. *N Engl J Med* 350: 1314-1319
60. Schroff RC, Shah V, Hiorns MP, Schoppet M, Hofbauer LC, Hawa G. (2008) The circulating calcification inhibitors, fetuin-A and osteoprotegerin, but not matrix Gla protein, are associated with vascular stiffness and calcification in children on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 23: 3262-3271
61. Schurek HJ, Neumann KH. (2000) Physiologie der Niere. In: Koch KM (Hrsg) *Nephrologie. Urban&Fischer, München Jena*, 1.Aufl. S 33-71
62. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL. (2009) New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 20 (3): 629-637
63. Seidel C, Reinalter S, Seyberth HW, Schärer K. (1995) Pre-pubertal growth in the hyperprostaglandin E syndrome. *Pediatr Nephrol* 9: 723-728
64. Seiler S, Reichart B, Roth D, Seibert E, Fliser D, Heine GH. (2010) FGF-23 and future cardiovascular events in patients with chronic kidney disease before initiation of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 25: 3983-3989
65. Semenov M, Tamai K, He X. (2005) SOST is a ligand for LRP5/LRP6 and a Wnt signaling inhibitor. *J Biol Chem* 280: 26770-26775
66. Seyberth HW, Rascher W, Schweer H, Kühl PG, Mehls O, Schärer K. (1985) Congenital hypokaliemia with hypercalciuria in preterm infants: a hyperprostaglandinuric tubular syndrome different from Bartter's syndrome. *J Pediatr* 107: 694-701
67. Seyberth HW, Königer SJ, Rascher W, Kühl PG, Schweer H. (1987) Role of prostaglandins in hyperprostaglandine E syndrome and in selected renal tubular disorders. *Pediatr Nephrol* 1: 491-497
68. Seyberth HW, Leonhardt A, Soergel M. (1994) Das Hyperprostaglandin-E2-Syndrom. *Monatsschr Kinderheilkd* 142: 392-395
69. Seyberth WH, Soergel M, Köckerling A. (1998) Hypokalemic tubular disorders: the hyperprostaglandin E syndrome and Gitelman-Bartter syndrome. In: Davison AM, Cameron JS, Grünfeldt JP, Kerr DNS, Ritz E, Winearls CG: *Oxford Textbook of Clinical Nephrology*, 2nd Edition. Oxford, New York, Tokyo : *Oxford University Press*, 1085-1093
70. Silbernagl S. (2001) Die Funktion der Niere. In: Klink R, Silbernagl S (Hrsg) *Lehrbuch der Physiologie. Thieme, Stuttgart New York*, 3.Aufl, S 301-325

71. Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, Dipietro A, Sanjad SA, Lifton RP. (1996) Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2. *Nat Genet* 13: 183-188
72. Simon DB, Karet FE, Rodriguez-Soriano J, Hamdan JH, DiPietro A, Trachtman H, Sanjad SA, Lifton RP. (1996b) Genetic heterogeneity of Bartter's syndrome revealed by mutations in the K⁺ channel, ROMK. *Nature Genet* 14: 152-156
73. Sorof JM, Poffenbarger T, Fanko K, Potman R. (2001) Evaluation of white coat hypertension in children: importance of the definitions of normal ambulatory blood pressure and the severity of casual hypertension. *Am J Hypertens* 15: 855-860
74. Stefan N, Fritsche A, Weikert C, Boeing H, Joost HG, Häring HU, Schulze MB. (2008) Plasma fetuin-A levels and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes* 57: 2762-2767
75. Stark H, Eisenstein B, Tieder M, Rachmel A, Alpert G. (1986) Direct measurement of TP/GFR: a simple and reliable parameter of renal phosphate handling. *Nephron* 44(2): 125-128
76. SU Irene H, Frank R, Gauthier BG, Valderrama E, Simon David B, Lifton RP, Trachtman H. (2000) Bartter syndrome and focal segmental glomerulosclerosis: a possible link between two diseases. *Pediatr Nephrol* 14: 970-972
77. van Bezooijen RL, Roelen BA, Visser A, van der Wee-Pals L, de Wilt E, Karperien M, Hamersma H, Papapoulos SE, ten Dijke P, v Löwik CWGM. (2004) Sclerostin is an osteocyteexpressed negativ regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *J Exp Med* 199: 805-814
78. Vaidya VS, Waikar SS, Fergusson MA, Collings FB, Kelsey S, Gioules C, Bradwin G, Matsouaka R, Betensky RA, Curhan GC, Bonventre JV. (2008) Urinary Biomarkers for Sensitive and Specific Detection of Acute Kidney Injury in Humans. *Clinl Trans Sci* 1(3): 200-208
79. Vollmer M, Jeck N, Lemmink H, Vargas R, Feldmann D, Konrad M, Beekmann F, van den Heuvel B, Deschenes G, Guay-Woodford L, Antigbac C, seyberth HJ, Hildebrandt F, Knoers N van. (1999) Antenatal Bartter-Syndrome with sensorineural deafness: Refinement of the locus on chromosome 1p31. *Nephrol Dial Transplant* 15: 970
80. Vollmer M, Koehrer M, Topaloglu R, Strahm B, Omran H, Hildebrandt F. (1998) Two Novel Mutations of the gene for Kir 1.1 (ROMK) in the neonatal Bartter syndrome. *Ped Nephrol* 12: 69-71

81. Weikert C, Stefan N, Schulze MB, Pischon T, Berger K, Joost HG, Häring HU, Boeing H, Fritsche A. (2008) Plasma fetuin-A levels and the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Circulation* 118: 2555-2562
82. West ML, Marsden PA, Richardson RM, et.al. (1986) New clinical approach to evaluate disorders of potassium excretion. *Mineral Electrolyt Metab* 12: 234
83. Wigger M, Schaible J, Muscheites J, Kundt G, Haffner D, Fischer DG. (2009) Fetuin-A serum concentrations in healthy children. *Ann Clin Biochem* 46: 511-513
84. Wühl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F, German Working Group on Pediatric Hypertension. (2002) Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens* 20(10): 1995-2007
85. Yamada S, Inaba M, Kurajoh M, Shidara K, Imanishi Y, Ishimura E, Nishizawa Y. (2008) Utility of serum tartrate-resistant acid phosphatase (TRACP5b) as a bone resorption marker in patients with chronic kidney disease: independence from renal dysfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* Aug 69(2): 189-196. Epub 2008 Jan 23.
86. Zaffanello M, Taranta A, Palma A, Bettinelli A, Marseglia GL, Emma F (2006) Type IV Bartter syndrome: report of two new cases. *Pediatr Nephrol* 21: 766-770. Epub 2006 Apr 2001
87. ESCAPE Trial Group; Wühl E, Trivelli A, Picca S, Litwin M, Peco-Antic A, Zurowska A, Testa S, Jankauskiene A, Emre S, Caldas-Afonso A, Anarat A, Niaudet P, Mir S, Bakkaloglu A, Enke B, Montini G, Wingen AM, Sallay P, Jeck N, Berg U, Caliskan S, Wygoda S, Hohbach-Hohenfellner K, Dusek J, Urasinski T, Arbeiter K, Neuhaus T, Gellermann J, Drozd D, Fischbach M, Möller K, Wigger M, Peruzzi L, Mehls O, Schaefer F. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med*. 2009 Oct 22;361(17):1639-50.
88. Remuzzi G, Bertani T: Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med*. 1998, 339: 1448-1456

8 ANHANG

8.1 AKADEMISCHE LEHRER

Meine akademischen Lehrer an der Philipps-Universität Marburg waren die Damen und Herren :

Aumüller, Barth, Baum, Baumann, Bauer, Becker, Berger, Bohlander, Braun, Cetin, Czubayko, Daut, Efe, Gress, Grosse, Grzeschik, Hasilik, Hellmeyer, Hertl, Hofmann, Hoyer, Kann, Klaus, Klose, Kruse, König, Kühnert, Leonhardt, Lippert, Löffler, Lohoff, Maier, Maisch, Moll, Moosdorf, Mueller, Neubauer, Nimsky, Oertel, Pagenstecher, Plant, Remschmidt, Renz, Röhm, Rothmund, Ruchholtz, Schäfer, Schmidt, Schnabel, Schulze, Seitz, Sekundo, Thieme, Vogelmeier, Wagner, Waldegger, Weihe, Werner, Westermann, Wulf, Zemlin, Zovko.

Meine akademischen Lehrer während des Praktischen Jahres in der DRK-Kassel waren die Damen und Herren :

Löser, Höpfner.

Meine akademischen Lehrer während des Praktischen Jahres in der DRK-Kinderklinik Siegen waren die Herren :

Burghard, Hoffmann, Martin.

Meine akademischen Lehrer während des Praktischen Jahres in der Marienkrankenhaus Siegen waren die Herren :

Willeke, Friedberg, Franz.

8.2 DANKSAGUNG

Als erstes möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Günter Klaus für die Überlassung des Themas und die sehr gute Betreuung während der Durchführung der Arbeit bedanken.

Ich danke auch dem gesamten Team aus der nephrologischen Ambulanz und der Kinderdialyse der Kinderklinik Marburg. Dem Bernhard Watzer und Alexanderia vom Prostaglandinlabor Universität Marburg herzlichen Dank für die Unterstützung und die Hilfe in der Zeit der Vorbereitung der Proben.

Ich bedanke mich ganz herzlich :

bei Fr. Dr. Fischer und ihre gesamte Team in Rostock für die Bestimmung des Knochenstoffwechselsparameters

bei Labor Limbach für die Möglichkeit der NGAL-Bestimmung

bei Herrn Bernhard Watzer für die Prostaglandin-Bestimmung

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, meinem Bruder, vor allem meinen Eltern für ihre unermüdliche Unterstützung, nicht nur während der Doktorarbeit, sondern auch für die Ermöglichung des Studiums. Auch bei meinem Mann Brata möchte ich mich bedanken für die tolle Unterstützung und dafür, dass du immer für mich da bist.